

**Das Verhalten von Harnsäure,
anorganischem Phosphat, Laktat, Pyruvat
und Fruktose während mehrstündiger intravenöser
Fruktosezufuhr bei Gichtpatienten**

Klaus-Uwe Hagen

1974

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Das Verhalten von Harnsäure, anorganischem Phosphat,
Laktat, Pyruvat und Fruktose während mehrstündiger
intravenöser Fruktosezufuhr bei Gichtpatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus-Uwe Hagen

aus Hof

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. W. Seitz

Dekan: Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 1. 1974



Herrn Prof. Zöllner danke ich für die Über-
lassung des Themas, besonderer Dank gilt
Herrn Dr. Heuckenkamp für seine freundliche
und hilfsbereite Mitarbeit

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Literaturübersicht	4
	Harnsäure	4
	Laktat und Pyruvat	12
	Fruktose	21
III.	Bestimmungsmethoden	24
	Pyruvat	24
	Laktat	27
	Fruktose	30
	Harnsäure	34
IV.	Versuchsanordnung	35
V.	Versuchsergebnisse	38
VI.	Diskussion	43
VII.	Zusammenfassung	51
VIII.	Legenden	53
IX.	Tabellen und Abbildungen	55
X.	Literaturverzeichnis	71

I. EINLEITUNG

Fruktose gelangt mit der Nahrung in den Körper als freie Fruktose, Saccharose oder in Form anderer Saccharide. Auf Grund ihres insulinunabhängigen Abbauweges stellt die Fruktose für die Organe, die sie utilisieren können, ein leicht verwertbares Kohlenhydrat dar. Dies führte vor allem dazu, daß Fruktose in immer größerem Maße in der parenteralen Ernährung Verwendung findet. Grundprinzip der Fruktosetherapie besteht darin, dem Körper rasch große Mengen an Stoffwechselenergie zur Verfügung zu stellen.

Im Jahre 1967 veröffentlichten PERHEENTUPA und RAIVIO (32) eine Arbeit, in der erstmals auf einen Zusammenhang zwischen intravenös und peroral verabreichter Fruktose und einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum hingewiesen wurde. Auch FÖRSTER et al. konnten zeigen, daß intravenöse Stoßinjektionen von Fruktoselösungen bei gesunden Personen zu einem Anstieg der Harnsäure führten. Diese Ergebnisse wurden in der Folgezeit für Gesunde vielfach bestätigt (8,16,18,19,28).

Eine Abhängigkeit des Serumharnsäureanstiegs von der

Fruktosezufuhrmenge bei Gesunden, erstmals von CURRERI und PRUITT (12) vermutet, wurde von HEUCKENKAMP und ZÖLLNER (18) in einer Versuchsreihe mit stoffwechselgesunden Versuchspersonen nachgewiesen. Sie teilten die Versuchspersonen in 3 Gruppen ein, welche mittels einer Infusionspumpe 6 Stunden lang Fruktosezuführen von 0,25 - 0,5, 1,0 und 1,5 g/kg/h erhielten. Jene, welche niedrige Fruktosemengen erhielten, zeigten keine Veränderung der Serumharnsäurewerte. Bei der Zufuhr von 1,0 g/kg/h Fruktose konnte jedoch bei 5 von 8 Personen ein Harnsäureanstieg von 4,6 auf 5,5 mg% verzeichnet werden, und bei 1,5 g/kg/h zeigten alle Versuchspersonen einen signifikanten Anstieg der Serumharnsäure von 5,0 auf 6,4 mg%. Bereits 30 min nach Versuchsbeginn war ein Anstieg und schon nach 90 min wurden die Maximalwerte erreicht.

Über den Einfluß peroraler Fruktosezufuhr auf den Harnsäurespiegel im Serum bei Patienten mit Gicht berichtete erstmals STIRPE et al. (36). Die Autoren fanden einen signifikanten Anstieg der Harnsäure von 6,8 mg% auf 8,04 mg% 30 min nach Versuchsbeginn, welcher nach 120 min 8,21 mg% betrug.

Dieses Ergebnis wurde auch nach intravenöser Zufuhr von 500 ml einer 10 %igen Fruktoselösung bestätigt (23).

Fruktoselösungen führen außerdem bei Gesunden bekanntlich zu einem Anstieg von Laktat und Pyruvat im Blut, gelegentlich sogar zu metabolischer Azidose (3,6,11,14,24, 25,31,33,35). Untersuchungen über die Beziehungen zwischen mehrstündigen Fruktoseinfusionen und dem Verhalten von Laktat und Pyruvat bei Patienten mit Gicht sind bisher nicht mitgeteilt worden.

Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht, den Einfluß von Fruktoseinfusionen mit konstanten Zufuhrraten auf das Verhalten der Harnsäurespiegel und von Laktat und Pyruvat bei Patienten mit Gicht zu untersuchen. Unsere Versuchsanordnung ermöglicht die Berechnung einer exakten Beziehung von Zufuhrgrößen und Plasmaspiegel (42). Unsichere Faktoren wie die Resorption, z.B. in der Versuchsanordnung von STIRPE et al. (36) und nicht auf das Körpergewicht bezogene und mit nichtkonstanten Zufuhrgeschwindigkeiten infundierten Fruktoselösungen (23) lassen sich mit Hilfe unserer Methode ausschalten.

Darüber hinaus wurden anorganischer Phosphor im Blut und Fruktose im Plasma bestimmt.

II. LITERATURÜBERSICHT

HARNSÄURE

Zum erstenmal berichteten PERHEENTUPA und RAIPIO (32) 1967 über den Anstieg der Harnsäure nach Verabreichung von Fruktose. Sie gaben Kindern im Alter von 11 Monaten bis 12 Jahren mit angeborener Fruktoseintoleranz 0,5 g/kg Fruktose entweder als eine 20 %ige Lösung intravenös oder als 10 %ige Lösung peroral. Blutproben wurden nüchtern und in der Regel 15, 30, 45, 60 und 120 min nach intravenöser Gabe von Fruktose und 1, 3 und 5 Stunden nach peroraler Einnahme entnommen. Nach Fruktosegabe wurde ein abrupter Anstieg von Serumharnsäure festgestellt. Das Maximum war in 7 von 8 Fällen 15 min nach intravenöser Gabe erreicht. Die Konzentration war noch nach 5 Stunden erhöht. Weiterhin wurde ein enormer Laktatanstieg mit einem Maximum von 24 bis 42 mg% 15 bis 45 min nach intravenöser Gabe und von 19 bis 30 mg% 60 min nach peroraler Verabreichung erreicht. Außerdem wurde bei diesen Kindern eine Zunahme von β -Hydroxybutyrat beobachtet. Nach Ansicht dieser Autoren hemmen Laktat und β -Hydroxybutyrat die Harnsäureausscheidung in den Nieren und bewirken daher eine Hyperurikämie. Dies konnte von YÜ et al. (39) durch Lactatinfusionen bestätigt werden.

Dagegen beschreiben CLARERI und PRUITT (12) Versuche, bei denen 10 männlichen Patienten 100 g Fruktose als 10 %ige Lösung intravenös gegeben wurde. Fünf Patienten bekamen 5 Stunden jeweils 200 ml/h Fruktoselösung. Blut wurde nüchtern und 1/2, 1, 2, 3, 4 und 5 Stunden nach Infusionsbeginn abgenommen. Kein einziger Patient zeigte hier irgendeinen signifikanten Anstieg der Serumharnsäure während der Infusion.

FÖRSTER et al. (15) zeigten, daß intravenöse Infusionen von 400 ml 25 %iger Fruktoselösung (dies entspricht 100 g Fruktose) in einer nicht näher angegebenen Infusionszeit zu einem signifikanten Harnsäureanstieg bei freiwilligen Versuchspersonen führt. Die Harnsäure wurde 15, 30, 60, 90, 120, 180 und 240 min nach Infusionsende bestimmt. Der Nüchternwert war 2,4 mg%, der Maximalwert von 4,1 mg% wurde nach 60 min gemessen und noch 240 min nach Versuchsende wurde ein Harnsäurewert von 3,5 mg% erreicht. Glukoseinfusionen zeigten dagegen keinerlei Einfluß auf den Serumharnsäurespiegel.

Noch im selben Jahr veröffentlichten Mehnert und Förster (28) eine Arbeit, in der sie berichteten, daß der Anstieg der Serumharnsäure durch eine Vorbehandlung mit Allopurinol verhindert werden kann. Dies läßt sie zu dem Schluß kommen, es mit einer vermehrten Harnsäuresynthese zu tun zu haben.

MARUGO und BORRECA (26) studierten die Beziehungen der Glukose zur Hyperurikämie, die durch Fruktose induziert wird. Sie beobachteten 8 gesunde Männer im Alter von 20 bis 31 Jahren. Jeder erhielt in 3 Versuchen mit mindestens zweitägiger Pause drei intravenöse Gaben mit einmal 0,5 g/kg Fruktose, 0,5 g/kg Glukose und 0,5 g/kg Glukose und Fruktose. Blutproben wurden 30, 15 und 0 Minuten vor und 15, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach der jeweiligen Injektion entnommen und daraus die Serumharnsäure bestimmt. Die Durchschnittswerte für Harnsäure vor Fruktosegabe betrug 4,58 mg%, vor Glukose 4,62 mg% und vor Glukose und Fruktose 4,64 mg%. Nach der Fruktosegabe erfolgte ein rascher Anstieg der Harnsäure zu einem Maximum von 51,33 % über den Ausgangswert nach 30 min, gefolgt von einem Abfall von 38,05 % über den Ausgangswert nach 180 min. Nach Glukoseverabreichung gab es keine merkbare Änderung der Harnsäurewerte. Nach Fruktose und Glukose wurde ein Anstieg der Harnsäure von 54 % nach 30 min, gefolgt von einem Abfall von 42,33 % nach 180 min gegenüber dem Ausgangswert verzeichnet.

HEUCKENKAMP und ZÖLLNER (18) untersuchten 30 stoffwechselgesunde Personen, die verschieden hohe Raten von 0,5, 1,0 und 1,5 g/kg/h einer 10 %igen Fruktoselösung intravenös mit einer Pumpe in einem Zeitraum von 6 Stunden verabreicht bekamen. Harnsäure wurde enzymatisch (41) bestimmt. Eine Gruppe erhielt 0,5 g/kg/h, die Zweite 1,0 g/kg/h und

die dritte Gruppe 1,5 g/kg/h Fruktose. Bei der niedrigen Fruktosezufuhr konnte während der ganzen Infusionsdauer keine wesentliche Änderung der Serumharnsäure festgestellt werden. Bei der Fruktosegabe von 1,0 g/kg/h wurde ein Anstieg der Serumharnsäure bei 5 von 8 Personen und bei 1,5 g/kg/h ein signifikanter Anstieg bei allen Personen registriert. Eine Erhöhung der Serumharnsäure stellte sich bereits 30 min nach Infusionsbeginn ein und erreichte nach 90 min ein Maximum. Die Ursache, ob ein Anstieg der Serumharnsäure bei Stoffwechselgesunden erreicht wird oder nicht, ist in der Tatsache zu finden, welche Fruktoserate in einer bestimmten Zeit verabreicht wird.

Über den Einfluß der Fruktose auf den Serumharnsäurespiegel bei gesunden und gichtkranken Personen und bei gesunden Kindern von gichtkranken Eltern berichteten erstmals STIRPE et al. (36). 1,0 g/kg L-Fruktose wurde in 250 ml Wasser gelöst und morgens 17 Personen peroral nach nächtlicher Nahrungskarenz gegeben. Blutproben wurden nüchtern und 30, 60 und 120 min nach Fruktosegabe entnommen. Die Personen konnten genügend Wasser trinken, durften aber während des Versuches keine Nahrung zu sich nehmen. Nebenwirkungen der Fruktosegabe waren Nausea, heftig kurz andauernde Diarrhoe und bei einem Patienten Erbrechen. Die Harnsäurespiegel wurden mittels der

spektrometrisch-enzymatischen Methode nach Praetorius bestimmt. Dabei zeigten sich folgende Resultate: Fruktose verursacht einen mäßigen Anstieg der Serumharnsäure bei Gesunden von 4,78 auf 5,31 mg% 60 min nach Fruktoseeinnahme und einen deutlichen und verlängerten Anstieg bei Gichtpatienten von 6,80 auf 8,21 mg% 60 min nach Fruktosezufuhr. Eine ähnliche Reaktion wurde bei den Kindern von Gichtkranken gesehen; ein Anstieg von 4,37 auf 5,90 mg% ebenfalls nach 60 min, einige hatten jedoch keine Zeichen eines geänderten Harnsäurestoffwechsels. Zwei Patienten mit einer niedrigen Fruktosediat berichteten über keinen akuten Gichtanfall nach einem Jahr, und bei einem dieser Patienten wurde der Belastungstest wiederholt, der Anstieg der Serumharnsäure war wesentlich geringer. Ähnliche Ergebnisse wurden bei einem Kind eines gichtkranken Vaters nach einer zweiwöchigen Diät mit wenig Fruktose beobachtet. Nach 3 Wochen fruktosereicher Kost jedoch war der Anstieg der Serumharnsäure nach Fruktosezufuhr wieder hoch und das Kind klagte über Schmerzen in der Armmuskulatur 20 - 40 min nach Fruktoseeinnahme.

AL-HUJAJ und SCHÖNTHAL (23) untersuchten 28 Patienten im Alter von 20 bis 71 Jahren. Die Serumharnsäure bestimmten sie enzymatisch. Die Patienten erhielten 500 ml einer 10 %igen Fruktoselösung innerhalb von 30 min. Blutproben wurden nüchtern und 30, 60 und 120 min nach Infusionsbe-

ginn abgenommen. Bei 12 Gesunden betrug der Durchschnittswert für Harnsäure 3,7 mg%; nach Fruktosebelastung wurde ein durchschnittlicher Anstieg auf 5,03 mg% festgestellt. Acht Patienten mit Gicht wiesen einen Ausgangswert von 8,40 mg% auf und zeigten eine maximale Erhöhung von 12,20 mg%. Bei 8 Patienten mit latenter Gicht stieg die Harnsäure von 4,9 auf 7,4 mg% im Durchschnitt an.

Yü et al. (39) untersuchten den Einfluß von Natriumlaktatinfusionen auf die Harnsäureclearance bei Gichtpatienten, die vor den Versuchen purinarmer Kost hatten. Eine genügende Flüssigkeitszufuhr wurde gewährt, um einen angemessenen Urinfluß zu erhalten. Bei jeder Versuchsperson wurde die PAH-, Inulin- und Harnsäureclearance bestimmt. Die Patienten erhielten 2 Stunden lang Infusionen mit 17,5 und 4 M Natriumlaktatlösung. Bei einem Patienten betrug die Harnsäureclearance 7,4 ml/min, während der Infusion von 17 M Natriumlaktatlösung sank sie innerhalb 15 min auf 3,3 ml/min ab und erlangte nach zweistündiger Infusion einen Wert von 1,9 ml/min. In einem anderen Fall verminderte sich die Clearance von 9,5 auf 6,9 ml/min innerhalb 15 min und erreichte schließlich 1,2 ml/min nach 120 min während einer 4 M Natriumlaktatinfusion. Bei der Infusion einer 5 M Lösung sank die Harnsäureclearance von 9,0 auf 4,2 ml/min innerhalb 15 min ab und nach 120 min wurde ein Wert von 1,1 ml/min gemessen. In einem parallel dazu ausgeführten Versuch war die Clearance 9,1 ml/min;

diese stieg dann in 45 min auf ein Maximum von 41,3 ml/min nach intravenöser Gabe von 5 g Probenecid an. Anschließend wurde 2 Stunden lang eine 4 M Natriumlaktatlösung infundiert, woraufhin die Clearance für Harnsäure auf ein Minimum von 4,6 ml/min absank. Die Reduktion der Harnsäureexkretion durch Laktat ist von besonderem Interesse, da von keinem anderen natürlichen Metaboliten eine solche Eigenschaft bekannt ist. Außerdem scheint es eine signifikante Beziehung zwischen der Höhe des Laktatspiegels und dem Ausmaß der Harnsäureretention zu geben. Die Beobachtungen würden vermuten lassen, daß der Metabolismus von Laktat ein Faktor in der Harnsäureexkretion ist.

Im Jahre 1968 beschrieben MÄENPÄÄ et al. (27) das Verhalten der Adeninnukleotide in der Leber nach Fruktosegabe bei jungen Ratten. Die Fruktoseinjektion bewirkte einen signifikanten Anstieg von Harnsäure und Allantoin, die innerhalb von 15 min bis auf das vierfache des Ausgangswertes stiegen. Um etwas über die Herkunft der Purinabbauprodukte zu erfahren, wurden anorganisches Phosphor und die Adeninnukleotide bestimmt. Bereits eine Minute nach der Injektion von Fruktose war ATP in der Leber signifikant verringert. Nach 5 min waren die gesamten Adenosinnukleotide - ATP, ADP und AMP - um nahezu 53 % gegenüber dem Ausgangswert gesenkt. Daran schloß sich ein langsamer Anstieg von ATP und ein ständiger

Abfall der ADP- und AMP-Konzentrationen. Noch nach 30 min war der Betrag von ATP und den anderen Nukleotiden deutlich niedriger als in den Kontrollen. Im Vergleich mit diesen Änderungen fiel das anorganische Phosphor noch viel schneller und länger ab; es erfolgte dann schnell ein Rebound und die Werte übertrafen nach 20 - 30 min sogar die Kontrollwerte. Dem Abfall von ATP folgte kein entsprechend hoher Anstieg von ADP und AMP, da es zu einem irreversiblen Abbau aller Adeninnukleotide kommt, wobei Harnsäure- und Allantoinproduktion zunehmen. Dies kann durch die Eigenschaft der Adenyldeaminase erklärt werden: Da der intracelluläre Spiegel des anorganischen Phosphors fällt, wird dieses Enzym stark aktiviert und ein vorübergehender geringer Anstieg der Substratkonzentration (AMP) begünstigt offenbar den beschleunigten Zusammenbruch der Adeninnukleotide auf diesem Weg.

LAKTAT UND PYRUVAT

Im Jahre 1951 untersuchten CRAIG et al. (10) den Fruktosestoffwechsel bei 3 Diabetikern und 3 Nichtdiabetikern. Ein Venenkatheter wurde über eine Armvene in die rechte Lebervene eingeführt. Nach einer Kontrollperiode wurde 1,0 g/kg 10 %ige Fruktoselösung in annähernd einer Stunde infundiert. Blutproben wurden aus der Lebervene und einer peripheren Arterie 30, 45, 60 und 90 min nach Infusionsbeginn entnommen. Laktat und Pyruvat stiegen an, wobei die Änderung des Laktats fast parallel zum Pyruvat ging, jedoch mit höherer Konzentration.

MILLER et al. (30) infundierten Fruktose und Glukose 1,0 g/kg als 10 %ige Lösung in 60 min 3 Gesunden und 5 Diabetikern. Blutproben wurden nüchtern und 30, 60, 90, 120 und 180 min nach Infusionsbeginn entnommen. Nach Glukoseinfusion stieg die Pyruvatkonzentration im Durchschnitt um 32 % oder 0,31 mg% gegenüber dem Ausgangswert an, der Anstieg von Pyruvat nach Fruktosegabe war jedoch dreimal so hoch. Anorganisches Phosphat fiel ständig ab. Bei den Diabetikern verursachte Fruktose denselben Pyruvatanstieg wie er bei Gesunden gefunden wurde.

WEICHSELBAUM et al. (37) untersuchten den Fruktosestoffwechsel; es wurden die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen

nüchtern, in der Mitte, am Ende und manchmal auch nach der Infusion bestimmt. Infundiert wurden jeweils 1000 ml, mit einer Ausnahme 800 ml, 10 %ige Fruktoselösungen mit Raten von 1,5, 2,0, 2,4, 2,5 und 3,0 g/kg/h. Bei der Gabe von 3,0 g/kg/h betrug die Laktatkonzentration nach der halben Infusionszeit 16 mg%, am Ende 28 mg%. Bei einer anderen Person, die 2,0 g/kg/h erhielt, ergaben sich Laktatwerte anfangs von 8,2 und am Ende von 34,5 mg%, von Pyruvat 1,15 und 4,0 mg%. Bei allen Infusionsraten stiegen die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen an.

10 %ige Lösungen von Fruktose und Glukose wurden von SMITH et al. (35) mit einer Rate von 0,5 g/kg/h innerhalb von 30 min verabreicht, Blutproben nüchtern und 30, 45, 60, 75, 90 und 120 min nach Infusionsbeginn abgenommen. Das anorganische Phosphat fiel nach Fruktosegabe schneller ab und erreichte früher den Ausgangswert als nach Glukosezufuhr. Der Anstieg von Laktat 100 - 160 % und von Pyruvat 115 - 150 % bei Fruktose ist wesentlich größer und schneller als bei Glukose, und er verhält sich bei Gesunden, Diabetikern und Patienten mit Lebererkrankungen nahezu gleich.

Der Effekt von intravenös verabreichter Fruktose auf den pH-Wert und Bikarbonatspiegel wurde von KRUESI et al. (25) bei Gesunden, bei Patienten mit Acidose, welche durch Ammoniumchlorid herbeigeführt wurde, und bei Patienten mit

einer metabolischen und mit einer respiratorischen Azidose bestimmt. Den Versuchspersonen wurden 1000 ml einer 10 %igen Fruktoselösung mit Raten von 0,36 und 1,23 g/kg/h infundiert. Blutproben wurden nüchtern und nach Infusionsende, manchmal auch während der Infusion abgenommen. Bei den Gesunden betrug der pH-Wert 7,39 nüchtern und 7,34 danach, das Bikarbonat 24,7 und 21,4 mEq/l, bei den Patienten mit metabolischer Azidose waren die Werte für den pH 7,36 nüchtern und 7,34 danach, das Bikarbonat 23,5 und 21,5 mEq/l. Diese Veränderungen in der Säure-Basen Bilanz erscheinen ohne klinische Signifikanz, weder bei den Gesunden noch bei den Patienten mit bereits bestehender Azidose.

ASHARE et al. (4) führten vergleichende Infusionen mit 10 %iger Glukose, Fruktose und Invertzucker mit einer durchschnittlichen Infusionsrate von 1,0 g/kg/h bei drei verschiedenen Gruppen durch. Die Infusionsdauer wurde willkürlich auf 90 min festgesetzt, damit annähernd 1000 ml verabreicht werden konnten. Blutproben wurden nüchtern und 45, 90, 150 und 210 min nach Infusionsbeginn abgenommen. Nahezu bei allen Patienten war der Laktatspiegel bei Fruktose und Invertzucker ständig höher als bei Glukose. Das anorganische Phosphat fiel fast bei allen ohne einen bestimmten Modus ab.

Achtzehn Personen wurde von MILLER et al. (31) Fruktose

als 10 %ige Lösung mit einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg/h über einen Zeitraum von 60 min zu geführt, und soweit es möglich war, wurde dasselbe bei den gleichen Personen mit Glukoselösung wiederholt. Dabei wurden Veränderungen der Pyruvat- und anorganischen Phosphatkonzentration bestimmt. Nach Glukoseinfusion war nur ein geringer Anstieg von 28 % über den Ausgangswert der Pyruvatkonzentration zu verzeichnen; bei Fruktose dagegen stieg Pyruvat durchschnittlich um 110 % oder 1,22 mg% über den Ausgangswert an. Bei Glukose fiel das anorganische Phosphat bis zur 90 min ab und stieg dann wieder an. Mit Fruktoselösung nahm das Phosphat viel schneller ab, erreichte nach 30 min ein Minimum, um dann wieder anzusteigen.

KAYE et al. (24) untersuchten 15 Kinder im Alter von 11 Wochen bis zu 2 Jahren. Sieben erhielten Infusionen einer 10 %igen Fruktoselösung mit einer Rate von 2,0 g/kg/h und 8 Kinder bekamen eine 10 %ige Glukoselösung. Um eine gleichmäßige Zufuhr sicher zustellen, wurde mit einer Druckpumpe infundiert. Die Dauer betrug jeweils 6 Stunden, mit Ausnahme von zwei Fruktoseinfusionen, die auf 4 Stunden begrenzt waren, da offensichtlich Zeichen einer fortschreitenden Azidose bestanden. Blutproben wurden am Anfang, in der 4. Stunde und am Schluß, entweder aus einer Beinvene oder Arterie entnommen. Die Ergebnisse zeigen einen wesentlich höheren Anstieg von Laktat und Pyruvat

nach Fruktose- als nach Glukoseinfusion. Die Laktatwerte stiegen bis 35,6 mg% im Vergleich zu 15,3 mg% bei Glukose an. Die Pyruvatwerte verhielten sich fast entsprechend, durchschnittlich bis 2,16 mg% bei Fruktose und 0,98 mg% bei Glukose. Ein Abfall im Blut-pH im Bereich von 0,11 - 0,22 wurde bei 6 von 7 Personen nach Fruktosezufuhr bemerkt. Eine wahrscheinliche Ursache dieser Azidose mag eine Anhäufung von Laktat und Pyruvat sein, verbunden mit einer vermehrten Urinexkretion beider Metaboliten.

Von HOENIG (20) wurden innerhalb von 3 - 5 min 25 g Fruktose oder Glukose als 40 %ige Lösung intravenös 25 Stoffwechselgesunden, 23 zirrhosekranken Patienten und 10 willkürlich ausgewählten Patienten gegeben. Zwei Blutproben wurden nüchtern und 15, 30, 45 und 60 min danach abgenommen. Der Urin wurde eine Stunde lang vorher und die zweite Probe 1 Stunde lang nach der Injektion gesammelt. Die Patienten mußten bei Versuchsbeginn 500 ml Tee ohne Zucker trinken. Die Injektion von Fruktose erzeugte in beiden Kontrollgruppen und bei den Zirrhotikern einen ausgesprochenen Anstieg des Pyruvatgehaltes im Harn. Bei Glukose gab es kein Resultat, dem Bedeutung beigemessen werden konnte. Bei drei Patienten wurden 500 ml einer 10 %igen Fruktoselösung innerhalb von 80 - 110 min infundiert, hierbei war die vermehrte Pyruvatausscheidung weniger ausgeprägt.

Die vermehrte Exkretion rührt hauptsächlich von einer Unterdrückung der tubulären Reabsorption von Pyruvat her.

ELLIOTT et al. (14) führten Beobachtungen an 18 Patienten durch, wobei vier eine 10 %ige Glukoselösung, die übrigen 10 %ige Fruktoselösungen erhielten. Die Infusionsrate variierte von 0,5 g/kg innerhalb von 5 min bis zu 1,5 g/kg in 60 min; diese Dosis wurde jedoch nur einmal verabreicht. Blutproben wurden aus einer Arterie entnommen. Nach Glukoseinfusion konnte ein geringer Anstieg von Laktat und Pyruvat im arteriellen Blut beobachtet werden. Jedoch war nach Fruktosegabe ein markanter Anstieg innerhalb von 5 - 10 min zu verzeichnen. Der Laktatanstieg war größer als der von Pyruvat. Bei sechs Patienten, bei denen ein Venenkatheter gelegt worden war, konnte im Lebervenenblut eine signifikant höhere Konzentration an Laktat und Pyruvat festgestellt werden als bei den im arteriellen Blut gemessenen Werten.

BERGSTROM et al. (6) untersuchten 7 Versuchspersonen und 3 Patienten mit juvenilem Diabetes mellitus. Nach einer nächtlichen Nahrungskarenz wurde den Gesunden eine kontinuierliche Infusion mit 20 %iger Fruktose gegeben. In einem Fall betrug die Infusionsrate 0,4 und in vier Fällen 1,0 - 1,3 g/kg/h. Die Infusion dauerte 2 Stunden

und länger. Zwei Personen erhielten eine sehr schnelle Infusion von 2,2 und 3,5 g/kg/h, jedoch mußte in diesen Fällen der Versuch nach einer Stunde wegen subjektiver Beschwerden in Form von Nausea und präkardialen Schmerzen abgebrochen werden. In jedem Fall war die anfängliche Laktatkonzentration unter 1 mmol/l. Während der Fruktoseinfusion von 1,0 g/kg/h oder mehr stieg der Laktatspiegel auf Werte von 5 - 8 mEq/l an. Bei den Diabetikern wurde ebenfalls ein Anstieg in derselben Größenordnung wie bei Gesunden verzeichnet. Bei der höchsten Infusionsrate von 3,5 g/kg/h war der Laktatspiegel von 8,0 mEq/l jedoch nur unmerklich höher als bei niederen Zufuhrraten, so z.B. bei 1,3 g/kg/h 6,7 mEq/l oder bei 2,2 g/kg/h 6,5 mEq/l. Dies deutet an, daß die Laktatproduktion einem Maximum näher kommt, wenn die Fruktosezufuhr zur Leber steigt. Diese Ergebnisse zeigen, daß eine schnelle Verabreichung von Fruktose zu einer Laktatazidose führen kann, und deshalb bei azidotischen Patienten kontraindiziert ist.

Von zwei Kindern mit einer metabolischen Azidose wird von ANDERSSON et al. (3) berichtet, die mit 20 %iger Fruktoselösung behandelt wurden. Während der Infusion fiel in einem Fall der pH-Wert auf 6,6 und das Bikarbonat trotz der Gabe von hohen Dosen Bikarbonat von 13,2 mEq/l auf 7 mEq/l ab. Als dann die Fruktoseinfusion reduziert wurde, stieg der pH-Wert auf 7,26 und das Bikarbonat auf nahezu 15 mEq/l an. Jedoch die extreme Azidose (pH = 6,6)

während der Infusion hatte wahrscheinlich einen irreversiblen Zellschaden verursacht, der der Hauptgrund für den Tod dieses Patienten sein dürfte. Das andere Kind überlebte, vermutlich weil die Fruktoseinfusion rechtzeitig unterbrochen wurde.

Bei einem Patienten mit Leberinsuffizienz kam es nach intravenöser Fruktosezufuhr zu einem schweren Leberkoma, aus dem der Patient erst wieder nach Absetzen der Fruktoseinfusion erwachte. Die Autoren - CRAIG und CRANE (11) - folgern daraus, daß dies durch die ausgeprägte Laktatazidose verursacht worden ist, und sie sind der Meinung, daß Fruktose bei Leberzellschaden kontraindiziert ist.

COOK et al. (9) gaben konstante intravenöse Infusionen einer 10 %igen Fruktoselösung drei Stunden lang in einer Rate von 0,6 g/kg/h 30 Patienten, die weder Diabetes mellitus noch eine Lebererkrankung hatten. Die Serumkonzentrationen von Fruktose, Pyruvat und Laktat bildeten ein Plateau während der letzten 1 - 1 1/2 Stunden der Infusionsperiode. Die individuelle Pyruvat- und Laktatkonzentration im Plateau variierte sehr. Zusätzlich wurden vier Patienten untersucht, die mit derselben Zufuhr rate über den gleichen Zeitraum jeweils unterschiedlich hohe Fruktosekonzentrationen an verschiedenen Tagen erhielten.

So wurde einem Patienten 5-, 10- und 20 %ige Fruktoselösungen infundiert; die Laktatkonzentration im Plateau betrug für 5 %ige Fruktoselösung 8,3 mg%, für 10 %ige 21,5 mg% und für 20 %ige 32,0 mg%. Bei einem anderen Patienten, der 10- und 20 %ige Fruktoselösungen erhielt, waren die Laktatkonzentrationen 8,4 und 18,7 mg%. Ähnlich verhielten sich die Ergebnisse bei den restlichen zwei Patienten. COOK et al. (9) schlossen daraus, daß eine nahezu lineare Beziehung zwischen der infundierten Fruktosemenge und der Laktatkonzentration während der Plateaubildung besteht.

SAHEBJAMI und SCALETTAR (33) verabreichten 10 gesunden Freiwilligen eine 10 %ige Fruktoselösung intravenös in einer Rate von 0,5 g/kg/h über zwei Stunden, gefolgt von einer Kontrollperiode, in welcher eine physiologische Kochsalzlösung gegeben wurde. Der Serumlaktatspiegel stieg ständig und signifikant während der Fruktoseinfusion von 16,3 mg% zu einem Maximalwert von 62 mg% nach 90 min an, und fiel eine Stunde nach Infusionsende auf den Nüchternwert ab.

FRUKTOSE

Von ZÖLLNER et al. (42) wurden 17 gesunden Versuchspersonen über einen Zeitraum von 6 Stunden mittels einer Infusionspumpe eine 10 %ige elektrolytfreie Fruktoselösung mit einer Zufuhr rate von 0,5, 1,0 und 1,5 g/kg/h zugeführt. Nach 75 min stellte sich ein konstanter Serumfruktosespiegel für sämtliche Zufuhrquoten ein, nach 120 min erreichte die Ausscheidung von Fruktose im Urin gleichbleibende Werte. Bei einer Zufuhr von 0,5 g/kg/h wurden durchschnittlich 98 %, bei 1,0 g/kg/h 95 % und bei 1,5 g/kg/h 94,3 % der zugeführten Zuckermenge verwertet, wobei unter Verwertung die Differenz zwischen Zufuhr und Ausscheidung verstanden wird, also die vom Körper zurückgehaltene Menge. Daraus kann jedoch keine Schlußfolgerung über den Fruktosemetabolismus gezogen werden. Eine Nierenschwelle, wie es sie bei Glukose gibt, konnte für Fruktose nicht ermittelt werden.

Die Veränderungen des Metabolitgehaltes in isolierten Rattenlebern während einer Perfusion mit Fruktose wurden von WOODS et al. (38) untersucht. Das herausragende Ergebnis der Fruktose war eine Anhäufung von Fruktose-1-P und ein Verlust der Gesamtnukleotide mit einem Abfall von ATP um 23 % innerhalb von 10 min, ein 7-facher Anstieg von IMP und ein 8-facher von α -Glycerophosphat. Die

Aldolase wird teilweise nach Fruktosebelastung gehemmt; durch den Anstieg der IMP-Konzentration - ein effektiver Leberaldolasehemmer. Es gab auch einen vorübergehenden Abfall von anorganischem Phosphat. Jedoch war nach 40 min der Ausgangswert wieder erreicht, wahrscheinlich durch Aufnahme von anorganischem Phosphor aus dem Perfusionsmedium.

Ob nach Gabe von Fruktose ein Abfall von ATP auch in der menschlichen Leber feststellbar ist, dieser Frage ging BODE et al. (7) nach. Die Versuche wurden während einer Laparatomie ausgeführt. Die Patienten erhielten intravenöse Infusionen von 500 ml 10 %iger Fruktose, Glukose oder 0,9 %iger NaCl-Lösung innerhalb von 30 min. Leberproben wurden nüchtern und 30 min nach Infusionsbeginn entnommen. Nach Fruktosegabe wurde ein Abfall von ATP und ADP in der Leber beobachtet, über 50 % des Ausgangswertes. AMP blieb nahezu unverändert. Der Gesamtadeninnukleotidwert fiel um 60 %. Bei Patienten, die Glukose oder NaCl erhielten, konnte keine Veränderung in dieser Richtung festgestellt werden. Dieses Ergebnis wird weiterhin durch Tierversuche bestätigt. Auch bei Ratten war nach Glukoseinfusion keine wesentliche Änderung der Nukleotidwerte feststellbar, während Fruktose dagegen einen ATP-Abfall verursachte. Der Abfall von ATP wird wahrscheinlich durch eine rasche initiale Phosphorylierung der Fruktose bedingt. Die Erhöhung der Harnsäure

nach intravenöser Gabe von Fruktose bei Mensch und Tier ist ein Hinweis auf einen gesteigerten Zusammenbruch von Adeninnukleotiden. Ein hypothetischer Mechanismus, welcher das letztere erklären könnte, ist eine Aktivierung der Adenyldeaminase, verantwortlich für den anfänglichen Abfall des intrazellulären anorganischen Phosphatspiegels. Jüngste Ergebnisse, die zeigten, daß der Abfall der gesamten Leberadeninnukleotide durch äquimolare Beträge von Phosphor in den Fruktoseinfusionen verhindert werden kann, unterstützt diese Annahme stark.

III. BESTIMMUNGSMETHODEN

BESTIMMUNG VON PYRUVAT (13)

Die Laktatdehydrogenase katalysiert die Hydrierung von Pyruvat mit NADH zu Laktat und NAD



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf der Seite des Laktats. Erhöht man die Konzentration an NADH und an Wasserstoffionen, so wird Pyruvat praktisch quantitativ in Laktat umgesetzt. Für ein Mol Pyruvat wird dabei ein Mol NADH verbraucht, so daß sich aus dem im optischen Test bestimmten NADH-Umsatz die Pyruvatkonzentration berechnen läßt.

Lösungen

Alle für die Bestimmung notwendigen Reagenzien wurden der entsprechenden Testkombination Boehringer entnommen.

1. Inhalt der Flasche 1 mit 35 ml bidestillierten Wasser gelöst ergibt eine 0,7 M Trikaliumphosphatlösung.
2. Inhalt der Flasche 2 mit 4 ml bidestillierten Wasser gelöst gibt eine 2,5 mM NADH-Lösung.
3. Die Suspension der Flasche 3 enthält 2 mg LDH/ml, welche unverdünnt verwendet wird.
4. 1,0 N Perchlorsäure

Haltbarkeit der Lösungen

Die Lösung 1 ist bei Raumtemperatur ein Jahr, Lösung 2 bei ca + 4° C vier Wochen und Lösung 3 bei ca + 4° C ein Jahr haltbar.

Arbeitsweise

Untersuchungsmaterial

Blut wird aus einer ungestauten Vene entnommen (Pyruvat nimmt bei Anoxie schnell und erheblich zu) und unmittelbar nach der Entnahme enteiweißt. Bestimmungen im Serum sind wegen der glykolytischen Aktivität der Blutzellen wertlos.

Enteiweißung

Die am häufigsten angewendete Methode zur Enteiweißung ist die Fällung der Proteine als unlösliche Salze. In ein 10 ml-Zentrifugenglas werden 4 ml eiskalte Perchlorsäure und 4 ml Blut pipettiert, gut durchmischt und anschließend gleich 10 min bei ca 3000 U/min zentrifugiert. In ein Reagenzglas werden nun 4 ml Überstand und 2 ml Lösung 1 pipettiert und vermischt. Durch den Zusatz einer stöchiometrischen Menge Trikaliumphosphat (Lösung 1) kann der Überschuß von Perchlorsäure entfernt werden, da Kaliumperchlorat schwer löslich ist. Zudem wird die Probelösung, je nach eingesetzter Phosphatkonzentration, auf pH = 7 - 8 gepuffert, so daß ein weiterer Zusatz einer Pufferlösung unterbleiben kann. Man fällt bei Raumtemperatur

und läßt die Mischung anschließend 10 min im Eisbad stehen und filtriert dann. Dies ist besser als zentrifugieren, da bei längerer Zentrifugationsdauer Erwärmung eintritt und ein Teil des Perchlorats wieder in Lösung gehen kann. Das Filtrat wird dann auf 25° C gebracht.

Bei 0° C kann die enteweißte Lösung in der Regel einige Tage aufbewahrt werden; es ist jedoch besser, die Bestimmung unmittelbar anzuschließen. Einfrieren führt zu einer erheblichen Erniedrigung der Pyruvat-Werte (5).

Bestimmungsansatz

Wellenlänge: 366 nm

Glasküvette: 1 cm Schichtdicke

Temperatur: 25° C

Messung gegen Luft

In eine Küvette werden 2,00 ml Filtrat und 0,2 ml Lösung 2 (NADH) einpipettiert, gut vermischt und die Extinktion E_1 gemessen. Anschließend wurde 0,02 ml Suspension 3 (LDH) hinzugegeben, vermischt und nach 5 min die Extinktion E_2 abgelesen.

Berechnung

$$E_1 - E_2 = \Delta E$$

Die Werte für die Pyruvat-Konzentration berechnen sich dann

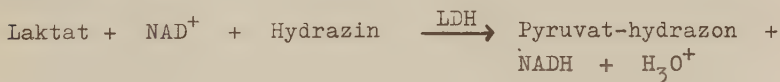
$$8,21 \cdot \Delta E_{366 \text{ nm}} = \text{mgPyruvat}/100 \text{ ml Blut}$$

BESTIMMUNG VON LAKTAT (21)

Die LDH-Reaktion kann auch zur Bestimmung von Laktat angewandt werden



Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt auf der linken Seite. Kann aber nach rechts verschoben werden durch einen Überschuß an NAD. Ausgeführt wird der Versuch bei pH 9. Um eine vollständige Oxydation von Laktat zu Pyruvat zu erzielen, wird es notwendig, das gebildete Pyruvat aus der Reaktion zu entfernen. Durch Zusatz von Hydrazin zum Bestimmungsansatz, welches mit Pyruvat einen löslichen komplex bildet, wird Pyruvat als Reaktionsprodukt entfernt, und die Oxydation von Laktat kann vollständig ablaufen, wobei NAD in stöchiometrischem Verhältnis zu NADH hydriert wird. Dies wird im optischen Test bei 366 nm bestimmt.



Lösungen

Alle für die Bestimmung notwendigen Reagenzien wurden der entsprechenden Testkombination Boehringer entnommen

1. Lösung in Flasche 1 wird mit bidestillierten Wasser auf 75 ml verdünnt und ergibt 0,5 M Glycinpuffer, pH 9,0 und 0,5 M Hydrazinlösung

2. Inhalt der Flasche 2 mit 7 ml bidestillierten Wasser gelöst ergibt eine 27 mM NAD-Lösung
3. Die Suspension der Flasche 3 enthält 2 mg LDH/ml welche unverdünnt verwendet wird.
4. 0,6 N Perchlorsäure

Haltbarkeit der Lösungen

Lösung 1 ist bei Raumtemperatur ein Jahr, Lösung 2 bei ca + 4° C vier Wochen und die Suspension bei ca + 4° C ein Jahr lang haltbar.

Arbeitsweise

Untersuchungsmaterial

Blut wird aus einer ungestauten Vene entnommen und unmittelbar nach der Entnahme enteiweißt. Man findet nämlich in Blutproben 1 Stunde nach Entnahme viel zu hohe Laktatwerte, da inzwischen durch die Aktivität der Erythrozyten sich weiteres Laktat aus Blutglucose gebildet hat. Die Bestimmung von Laktat im Serum ist nicht sinnvoll: die zur Gewinnung von Serum nötige Zeit ist relativ zur Geschwindigkeit der metabolischen Umsetzung zu lang, um zuverlässige Meßwerte zu erhalten (BERGMEYER 5). Metabolitmessungen sind ohne Enteiweißung der Probe nicht zuverlässig durchzuführen.

Enteiweißung

In ein 10 ml-Zentrifugenglas werden 1,0 ml eiskalte Perchlorsäure und 0,5 ml Blut pipettiert, gut gemischt und anschließend 10 min bei ca 3000 U/min zentrifugiert.

Bestimmungsansatz

Wellenlänge: 366 nm

Glasküvette: 1 cm Schichtdicke

Temperatur : 25° C

Messung gegen Luft

In ein Reagenzglas werden 2 ml Lösung 1, bestehend aus Glycinpuffer und Hydrazinlösung, sowie 0,2 ml Überstand nach Enteiweißung, 0,2 ml Lösung 2 (NAD) und 0,02 ml Suspension 3 (LDH) pipettiert. Das Ganze wird gemischt und genau 1 Stunde im Wasserbad bei 25° C stehen gelassen. Dann wird dieser Ansatz in eine Küvette gegossen und die Extinktion E_P der Probe gegen Luft gemessen. Für jede Meßreihe wird ein Leerwert angesetzt. In ein Reagenzglas werden 2,0 ml Lösung 1 (Glycinpuffer und Hydrazinlösung), 0,2 ml Perchlorsäure, 0,2 ml Lösung 2 (NAD) und 0,02 ml Suspension 3 (LDH) einpipettiert, gemischt und 1 Stunde bei 25° C im Wasserbad stehen gelassen. Dann in eine Küvette gegossen und die Extinktion E_L des Leerwertes gegen Luft gemessen. Dieser Leerwert ist unbedingt erforderlich. Denn NAD bildet mit Hydrazin eine bei 303 nm absorbierende Verbindung, deren Absorption auch bei 366 nm noch beträchtlich ist (BERGMEYER 5).

Berechnung

$$E_P - E_L = \Delta E$$

Daraus lassen sich die Laktat-Werte gemessen bei einer Wellenlänge von 366 nm errechnen:

$$\Delta E_{366 \text{ nm}} \cdot 94,1 = \text{mg Laktat/100 ml Blut}$$

FRUKTOSEBESTIMMUNG (42)

Glucose und Fruktose werden durch Hexokinase zur Glukose- bzw. Fruktose-6-phosphat phosphoryliert



Glucose-6-Phosphat wird durch Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase zu Gluconat-6-phosphat oxydiert



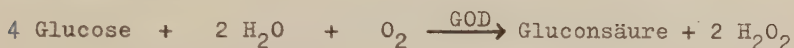
Die NADPH-Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei 366 nm, ist der Glucose-6-P-Menge proportional.

Durch Phosphoglucoisomerase (PGI) wird Fruktose-6-P in Glucose-6-P umgewandelt



Das entstehende Glucose-6-P wird entsprechend Reaktion 2 umgesetzt.

Vor der Fruktosebestimmung wird die in dem Ansatz vorhandene Glukose zerstört, mit Hilfe von Sauerstoff und Glucoseoxydase



Das entstandene Peroxyd wird durch Katalase zerstört



Lösungen

Einige der notwendigen Reagenzien wurden der Testkombination für Glucose (Blutzucker) von der Firma Boehringer entnommen.

1. Inhalt der Flasche 1 wird mit 80 ml bidestilliertem Wasser gelöst und ergibt 0,3 M Triathanolaminpuffer, pH = 7,5 und 4 mM MgSO_4
2. Inhalt der Flasche 2 wird mit 2 ml bidestilliertem Wasser gelöst und ergibt 12 mM NADP
3. Inhalt der Flasche 3 wird mit 2 ml bidestilliertem Wasser gelöst und ergibt 16 mM ATP
4. Suspension in Flasche 4 enthält 1 mg HK/ml und 1 mg G-6PDH/ml und wird unverdünnt verwendet
5. Phosphoglucisomerase, Kristallsuspension in 3,2 M Ammoniumsulfatlösung, pH ca 6
6. Katalase, Kristallsuspension 250 mg/12,5 ml
7. Glucose-Oxydase, Reinheitsgrad I, 100 mg. Für jede Bestimmungsreihe wurde ein Gemisch aus Katalase und GOD angesetzt: 10 mg GOD + 0,5 ml Katalase + 1,5 ml bidestilliertes Wasser

8. Uranylacetat 1,6 %, Merck

Haltbarkeit der Lösungen

Lösung 2 und 3 bei ca + 4° C drei Wochen haltbar, Suspension 4 und Lösung 5 bei ca + 4° C und Lösung 1 bei Raumtemperatur ca 1 Jahr haltbar.

Arbeitsweise

Venöses Blut wurde zentrifugiert und das Serum im Verhältnis von 1 : 1 mit Uranylacetat enteiweißt. In dem Überstand wird die vorhandene Glucose, wie oben ausgeführt, durch folgenden Ansatz zerstört;
in ein Reagenzglas werden pipettiert

0,4 ml TRA-Puffer

0,5 ml Probe (enteiweißtes Serum)

0,1 ml GOD/Katalase-Gemisch

Das Gemisch wird in einem Wasserbad von 37° C erwärmt und mittels Pipetten mit Sauerstoff begast. Die Dauer betrug ungefähr 1 - 2 Stunden. Während dieser Zeit kommt der Ansatz zum Trocknen. Der feste Rückstand wird nun mit bidestilliertem Wasser wieder gelöst, nach folgendem Schema:

Fruktose	bidest. Wasser	Verdünnungs- faktor
50 mg%	1 ml	2
100 mg%	2 ml	4
500 mg%	5 ml	10

Aus dieser Lösung, die keine Glukose mehr enthält, wird nun die Fruktosekonzentration bestimmt.

In eine Küvette werden pipettiert:

2,6 ml TRA Puffer

0,1 ml ATP

0,1 ml NADP

0,2 ml Probelösung

Messung der Ausgangsextinktion E_1

Zugabe von 0,02 ml HK/G-6-PDH

Messung der Extinktion E_2

Zugabe des Enzyms PGI

0,02 ml PGI

Nach 10 min Messung der Extinktion E_3

Aus $\Delta E = E_3 - E_2$ wird die Fruktosekonzentration berechnet.

Für Fruktose im Blut gilt

$$c = \Delta E \cdot 93,8 \cdot \text{Verdünnungsfaktor} \cdot 1,954 \quad (\text{mg}\%)$$

Bestimmungsansatz

Wellenlänge : 366 nm

Glasküvette: 1 cm Schichtdicke

Temperatur: 25 ° C

Messung gegen Luft

HARNSÄUREBESTIMMUNG (41)

Die Harnsäure wurde im Plasma und Harn enzymatisch bestimmt (ZÖLLNER 41). Durch die Einwirkung von Uricase wird Harnsäure in Allantoin umgewandelt. Gleichzeitig verschwindet die typische Absorptionsbande bei $293\mu\text{m}$. Dieser Extinktionsabfall beträgt bei Verwendung des angegebenen Glycinpuffers 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von $1\mu\text{g/ml}$ und einer Schichtdicke von 1 cm. Die Konzentration im Versuchsansatz beträgt

$$\frac{E_F + E_{HS}}{0,0745} = \mu\text{g/ml}$$

Unter entsprechender Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren ergibt sich eine Harnsäurekonzentration von

$$\frac{(E_F + E_{HS}) \cdot 100}{2} \quad \text{mg\%}$$

E_F = Eigenextinktion des Enzyms

E_{HS} = Extinktion der Serumverdünnung nach Uricaseeinwirkung

Das anorganische Phosphat wurde im Serum und Urin nach der Methode von FISKE und SUBBAROW bestimmt.

IV. VERSUCHSANORDNUNG

Es wurden 11 Patienten im Alter von 21 bis 50 Jahren untersucht. Alle hatten früher bereits einen akuten Gichtanfall erlebt und wurden dementsprechend therapiert. Die Medikation wurde jedoch 14 Tage vor dem Versuch unterbrochen, so daß von dieser Seite keinerlei Einwirkung auf den Versuchsablauf zu erwarten war. Zu erwähnen ist noch, daß fast alle Patienten übergewichtig waren, sonst aber keine andere Stoffwechselstörung, Leber- oder Herz-erkrankung hatten.

Die Daten der Patienten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen

F.H.	33 Jahre	77 kg
J.S.	30 Jahre	95 kg
H.H.	36 Jahre	90 kg
J.H.	34 Jahre	76 kg
G.W.	29 Jahre	80 kg
J.L.	31 Jahre	74 kg
F.M.	38 Jahre	94 kg
G.E.	21 Jahre	83 kg
R.M.	44 Jahre	74 kg
J.W.	50 Jahre	87 kg
K.H.	28 Jahre	83 kg

Wir infundierten den Patienten eine 10 %ige elektrolyt-freie Fruktoselösung mit einer Zufuhrquote von 1,5 g/kg/h. Um eine gleichmäßige und konstante Einlaufgeschwindigkeit sicher zustellen, wurde die Lösung mittels einer Infusionspumpe der Firma Harvard Apparatus CO., Millis, Massachusetts, verabreicht. Die Infusionsdauer betrug jeweils 300 min. Das zugeführte Flüssigkeitsvolumen errechneten wir aus dem jeweiligen Körpergewicht. Vor jedem Versuchsbeginn wurde die Pumpe auf die entsprechende Zufuhrquote geeicht, damit eine exakte Zufuhr gewährleistet war. Während des Experiments arbeitete das ganze System absolut blasenfrei. Nach Beendigung eines jeden Versuches wurde das Infusionssystem sofort mehrmals mit Wasser und Satinasept gespült, und anschließend sterilisiert.

Zum Versuch erschienen die Patienten nach einer nächtlichen Nahrungskarenz in nüchternen Zustand. Stets wurden sie angehalten, am Vorabend keinen Alkohol zu trinken. Vor dem Anlegen der Infusion mußten die Patienten in einem Zeitraum die Flüssigkeitsmenge in Wasser trinken, die ihnen anschließend mittels der Pumpe in einer Stunde infundiert wurde. Dies hat den entscheidenden Vorteil, daß bereits bei Versuchsbeginn die Diurese in Gang gekommen ist.

Für die Infusion wurde eine Einmalkanüle in den linken Unterarm, und um eine reibungslose Blutentnahme für die

Dauer des Versuches zu gewähren, eine Braunüle in den rechten Unterarm gelegt.

Blutentnahmen erfolgten nüchtern, nach 15 min und von da ab in regelmäßigen halbstündigen Abständen; die letzte 30 min nach Infusionsende. Für Laktat und Pyruvat wurde Blut aus der ungestauten Vene entnommen. Urinproben wurden halbstündig durch Spontanmiktion gesammelt.

Während der gesamten Versuchsdauer lagen die Patienten auf dem Rücken, nur zum Zeitpunkt des Wasserlassens standen sie für kurze Zeit auf. Hierbei lief die Infusion mit gleicher Konstanz weiter.

Das Vollblut für die Laktat- und Pyruvatbestimmung wurde sofort enteiweißt. Noch während des Versuches wurde die Laktatkonzentration bestimmt, wogegen Pyruvat nur bis zum Ausfällen der überschüssigen Perchlorsäure mit anschließendem Filtrieren verarbeitet wurde. Das Filtrat bewahrten wir im Eisschrank bis Versuchsende auf, um es dann sogleich weiter zu verarbeiten. Die Bestimmungen von Harnsäure im Serum und Urin wurden ebenfalls noch am selben Tage ausgeführt. Das Serum für die Fruktosebestimmung wurde eingefroren, die Bestimmung erfolgte jeweils am Tage darauf. Alle Ergebnisse wurden mittels Doppelbestimmung ermittelt.

V. VERSUCHSERGEBNISSE

1. Fruktose

Bei einer Zufuhrquote von 1,5 g/kg/h einer 10 %igen Fruktoselösung steigt bei unseren Gichtpatienten ($n = 6$) die Fruktosekonzentration deutlich an (Tab. 1, Abb. 1). Von einem Nüchternwert von $2,2 \pm 1,4$ mg% ausgehend, kommt es in den ersten 15 min zu einem deutlichen Anstieg des Fruktosespiegels im Serum auf $92,5 \pm 25,7$ mg%, der sich in den folgenden 210 min kontinuierlich fortsetzt und seinen Maximalwert von $173,2 \pm 48,0$ mg% ($p < 0,0005$) bei 225 min erreicht. Die nahezu gleiche Konzentration erhält man bei Infusionsschluß nach 300 min. In der darauffolgenden halben Stunde fällt dieser Wert auf $42,6 \pm 11,0$ mg% ab.

2. Harnsäure im Serum

Die Ergebnisse ergeben die Notwendigkeit zwei Gruppen zu unterscheiden

Gruppe A ($n=4$): Nach einem durchschnittlichen Nüchternwert von $7,63 \pm 1,65$ mg% (Tab. 2, Abb. 3) kommt es zu einem unterschiedlichen raschen, jedoch ausgeprägten Anstieg der Harnsäure im Serum mit später

mäßigem Abfall. In keinem Fall wird aber nach Be-
endigung des Versuches der Nüchternausgangswert
wieder erreicht ($8,45 \pm 1,46$ mg%).

Gruppe B (n = 6): Bei diesen Patienten werden nur un-
wesentliche Schwankungen der Harnsäurekonzentration
während des Versuches gemessen (Tab. 2, Abb. 2,4);
die durchschnittlichen Werte vor Infusionsbeginn
betrugen $9,43 \pm 1,57$ mg%, am Ende des Versuches
 $9,22 \pm 1,37$ mg%.

Harnsäure im Urin

Gruppe A (n = 6): Während der der Infusion vorangehenden
Kontrollperiode beträgt die Harnsäureausscheidung
10 mg/30 min. Während des gesamten Versuches kommt
es nur zu einem geringfügigen statistisch nicht
signifikanten Anstieg der Ausscheidung (Abb. 2).
Am Ende des Versuches werden im Urin 17 mg/30 min
gemessen.

Gruppe B (n = 4): Im Vergleich zu Gruppe A ergibt sich
bereits in der Kontrollperiode eine Ausscheidung
von 20 mg/30 min d.h., daß bei diesem Kollektiv be-
reits doppelt soviel Harnsäure vor Versuchsbeginn
ausgeschieden wird. Gleich mit Beginn der Infusion
kommt es zu einer Zunahme der Harnsäureexkretion
um das Doppelte des Kontrollwertes. Das Maximum

der Harnsäureausscheidung ist also bereits vor Erreichen des höchsten Harnsäurespiegels im Serum erreicht (Abb. 3). Im Verlauf des weiteren Versuches kommt es dann zu einer allmählichen Verringerung der Harnsäureexkretion, ein "steady state" zwischen Serumspiegel und Ausscheidung hat sich nach 150 min eingestellt.

4. Anorganisches Phosphat im Serum

Das anorganische Phosphat ($n = 10$) fällt innerhalb der ersten Infusionsminuten von einem Nüchternwert von $3,63 \pm 0,88$ mg% auf $2,93 \pm 0,73$ mg% ($p < 0,025$) ab (Tab. 4,8, Abb. 4,5). In den folgenden 60 min steigt die Phosphatkonzentration auf $3,21 \pm 0,54$ mg% an, sinkt aber in der Folge bis zur 165 min auf $2,98 \pm 0,22$ mg% ab. Diesem Abfall schließt sich bis zum Infusionsende bei 300 min ein Anstieg an, der zu diesem Zeitpunkt seinen Maximalwert von $4,05 \pm 0,69$ mg% ($p < 0,15$) erreicht. Die Konzentration von $3,71 \pm 1,61$ mg%, eine halbe Stunde nach Versuchsende gemessen, liegt oberhalb des Nüchternausgangswertes.

5. Anorganisches Phosphat im Urin

Der erste Wert ($n = 5$) des anorganischen Phosphors im Urin wird 30 min nach Fruktosezufuhr ermittelt (Tab. 5, Abb. 5). Dabei ergibt sich eine Konzentration von $13,15 \pm 11,95$ mg/30 min. Bereits nach 60 min wird der Maximalwert von $24,21 \pm 11,44$ mg/30 min erreicht. Die Konzentration fällt nach 90 min auf einen Wert von $14,13 \pm 1,40$ mg/30 min, steigt aber nach 120 min wieder auf $18,8 \pm 9,79$ mg/30 min an. Der Minimalwert von $11,20 \pm 3,60$ mg/30 min wird nach 150 min gemessen ($p < 0,35$). Von jetzt an nimmt die Konzentration kontinuierlich bis 30 min nach Versuchsende zu, um zu dieser Zeit einen Wert von $22,83 \pm 19,74$ mg/30 min ($p < 0,2$) zu erhalten.

6. Laktat

Die Nüchternwerte ($n = 11$) ergeben einen Mittelwert von $12,8 \pm 3,5$ mg% (Tab. 6, Abb. 6). Die Konzentration steigt bereits 15 min nach Infusionsbeginn auf $24,81 \pm 5,67$ mg% und erreicht nach 75 min nahezu das dreifache des Ausgangswertes, nämlich den Maximalwert von $35,83 \pm 7,12$ mg% ($p < 0,0005$). In der Folge fällt die Konzentration bis Versuchsende sehr langsam auf einen Wert von $30,23 \pm 1,84$ mg% ab, während sie in der halben Stunde nach Infusionsende schnell auf einen Wert von $20,81 \pm 2,98$ mg% absinkt.

7. Pyruvat

Der Nüchternausgangswert ($n = 11$) des Pyruvats im Serum liegt bei $0,53 \pm 0,21$ mg% (Tab. 7, Abb. 7). Innerhalb der ersten 45 min der Fruktosezufuhr steigt die Konzentration auf $0,89 \pm 0,27$ mg% an, sie nimmt dann wieder etwas ab und bildet von der 75 min - $0,84 \pm 0,25$ mg% - bis zur 225 min - $0,84 \pm 0,44$ mg% - ein Plateau. Anschließend steigt die Pyruvatkonzentration wieder an und erreicht bei Infusionsende nach 300 min den Maximalwert von $1,09 \pm 0,27$ mg% ($p < 0,0005$). Eine halbe Stunde nach Beendigung der Fruktoseinfusion wird eine Pyruvatkonzentration von $0,68 \pm 0,17$ mg% gemessen.

VI. DISKUSSION

Harnsäure

Es werden zwei Formen der Gicht unterschieden, die primäre und sekundäre, erstere wird als eine erbliche Stoffwechselanomalie, die andere als Folge anderer Krankheiten angesehen. Bei der primären Gicht vermehrt sich der Gehalt der Gesamtharnsäure im Körper von 1 g auf 30 g und mehr und, wenn die Löslichkeitsgrenze überschritten wird, fallen Uratkristalle z.B. in den Gelenken aus. Alkohol und purinreiche Nahrung gewinnen nur als auslösende Faktoren an Bedeutung.

Von GARROD et al. (34) wurde zum erstenmal die Theorie einer herabgesetzten renalen Ausscheidung der Harnsäure vertreten. Es wird eine enzymatisch bedingte Sekretionshemmung oder eine vermehrte Rückresorption von Harnsäure in den Nierentubuli angenommen. ZÖLLNER (40) verweist darauf, daß beide Störungen funktionell das gleiche, nämlich eine Ausscheidungsinsuffizienz für Harnsäure bedeuten. Es ist allerdings bis heute noch ungeklärt, welche von beiden Funktionsstörungen vorliegt.

Später stellten BENEDICT et al. (34) eine erhöhte Harn-

säureproduktion der renalen Gichttheorie gegenüber, da sie in ihren Versuchen bei einer Anzahl von Gichtkranken einen vermehrten und beschleunigten Einbau von Harnsäurebausteinen in Harnsäure fanden.

Fruktoseinfusionen führen beim Menschen oberhalb einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h zu einem Anstieg der Serumharnsäure (15,16,18,19,23,26,32,36). Auch bei der von uns durchgeführten Versuchsreihe mit Gichtpatienten konnte bei 4 von 10 Personen ein ausgeprägter Anstieg der Harnsäure im Serum erzielt werden (Abb. 3).

Der Stoffwechsel der Fruktose, welcher fast ausschließlich in der Leber lokalisiert ist, beginnt mit einer schnellen Phosphorylierung der Fruktose zu Fruktose-1-P. Unter optimalen Bedingungen ergibt sich für die menschliche Leber eine Phosphorylierungsrate von 1,7 μ M Fruktose. Die Kapazität der Fruktosephosphorylierung der menschlichen Leber beträgt dann 0,45 g/min bei einem Lebergewicht von 1 500 g (17). Die Phosphorylierung der Fruktose zu Fruktose-1-P bedingt einen Abfall von ATP und anorganischem Phosphat. Nachdem MÄENPÄÄ et al (27) bereits auf den Abfall dieser beiden Stoffwechselmetaboliten nach Perfusion einer Rattenleber mit Fruktose hingewiesen hatten, konnten BODE et al. (7) dies zum erstenmal beim Menschen experimentell bestätigen. Demzufolge würde man auch einen Anstieg von ADP und AMP erwarten, was jedoch

nicht zutrifft. WOODS et al. (38) ermittelten, daß ATP in physiologischer Konzentration die 5-Nukleotidase hemmt, während anorganisches Phosphat ein Inhibitor der AMP-deaminase ist. Durch den schnellen Abfall von ATP und anorganischem Phosphat, verursacht durch eine rasche Fruktosephosphorylierung entfällt die Hemmung, was zu einem irreversiblen Abbau von Adeninnukleotiden und damit zur Harnsäureneubildung führt. Bei Zusatz von äquimolaren Konzentrationen von Phosphat in die Fruktoseinfusion kann der Abfall der Adeninnukleotide verhindert werden (7).

Trotz Abfall der Adeninnukleotide und der gleichzeitigen Freisetzung von anorganischem Phosphat aus diesen, tritt ein vorübergehender Abfall von Phosphat ein, da offenbar die Bildung von Fruc-1-P und anderer phosphorylierter Stoffwechselprodukte der Dephosphorylierung überwiegen. Später steigt das anorganische Phosphat (4,7,27,30,31,35) wieder an, und erreicht - wie auch wir in unseren Versuchen zeigen konnten (Abb. 4,5) - schließlich eine höhere Konzentration nach Beendigung der Infusion.

Ein Anstieg der Serumharnsäure kann nach Auffassung von YÜ et al. (39) auch dadurch zustande kommen, daß Laktat, ein natürlicher Metabolit des Kohlenhydratstoffwechsels die renale Harnsäureausscheidung vermindert. Die Autoren (39) zeigten, daß die durchschnittliche Harnsäureclearance von

10,4 ml/min nach Verabreichung einer Natriumlaktatinfusion auf einen Wert von 1,4 ml/min absinkt. Wahrscheinlich bewirkt eine erhöhte Laktatkonzentration eine Reduktion der renalen Harnsäuresekretion im Sinne einer kompetitiven Hemmung.

Einen Anstieg des Serumlaktats nach intravenöser Fruktosezufuhr, wie ihn zahlreiche Autoren (4,6,9,10,14,24,32,33, 35,37) bei Gesunden beschrieben, stellten auch wir in unseren Versuchen bei Gichtkranken fest (Tab. 6,8, Abb. 6). Bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse fällt vor allem auf, daß nur bei 4 von 10 Gichtpatienten ein ausgeprägter Anstieg der Serumharnsäure zu verzeichnen ist, obwohl mit 10 %iger Fruktoselösung und einer Zufuhr rate von 1,5 g/kg/h infundiert wurde (Abb. 2, 3). Die anderen sechs Patienten zeigen keinerlei statistisch signifikante Veränderungen der Serumharnsäurewerte über die gesamte Versuchsperiode. Vielleicht läßt sich der fehlende Harnsäureanstieg durch Erreichen der Löslichkeitsgrenze erklären. Allerdings konnten wir bei keinem einzigen Patienten durch Fruktosezufuhr einen Gichtanfall induzieren.

Möglicherweise haben wir es hier mit zwei verschiedenen Kollektiven zu tun, woran auch die unterschiedliche Ausscheidungsrate der Harnsäure im Urin (Abb 2,3) denken

läßt. Die unterschiedliche Exkretion ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß bei den Patienten ohne Serumharnsäureanstieg ein Teil der Purinabbauprodukte in Form von Hypoxanthin als Folge eines Xanthinoxidasemangels ausgeschieden wird. Eine solche metabolische Störung ist in jüngster Zeit mitgeteilt worden (22).

Auch die Ergebnisse von ALVSAKER et al. (1) lassen an die Möglichkeit von zwei Kollektiven denken. Erstmals berichteten sie (1) von einer verminderten Uratbindungskapazität im Plasma bei 11 von 12 Patienten mit primärer Gicht, verglichen mit Gesunden. Diese defekte Bindung bei Gichtikern resultiert in erster Linie von einer verminderten Uratbindungskapazität eines Plasma α_{1-2} -Globulins. In einer späteren Arbeit berichteten dieselben Autoren (2), daß die reduzierte Bindungskapazität des uratbindenden α_{1-2} -Globulins, die bei einigen Patienten mit primärer Gicht ebenso wie bei einigen ihrer asymptomatischen Verwandten gefunden wurde, durch eine Reduktion der Plasmakonzentration dieses Proteins bis unter 25 % des durchschnittlichen Wertes, der bei Gesunden festgestellt wurde, erklärt werden kann.

Im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen (19,42) wurden bei unseren Gichtpatienten bei gleicher Zufuhr rate höhere Serumfruktosewerte gemessen (Tab. 1, Abb. 1). Dies läßt sich in unserem Fall dadurch erklären, daß

alle Versuchspersonen übergewichtig waren, und wir die Zufuhr auf das Ist- und nicht auf das Sollgewicht bezogen haben. Infolgedessen war das Fruktoseangebot an die Leber bei Gichtkranken höher als bei normalgewichtigen Kontrollpersonen (19,42); die Leber als das limitierende Organ erhält demnach vergleichsweise ein höheres Fruktoseangebot. Die Umsatzkapazität wird vermutlich hierbei überschritten, wodurch die Serumkonzentration der Fruktose ansteigt.

Nebenwirkungen in Form von Nausea und präkordialen Schmerzen, wie sie BERGSTRÖM et al. (6) während Fruktosezufuhr feststellten, wurden bei keinem der Patienten beobachtet.

Laktat und Pyruvat

Fruktose wird hauptsächlich in der Leber umgesetzt. Ein Teil der zugeführten Fruktose bleibt zunächst in der Körperflüssigkeit liegen und strömt erst später der Leber zu, wo sie ebenfalls metabolisiert wird (37). Bei einer Zufuhrrate von 1,5 g/kg/h werden bei Gesunden im Durchschnitt 94,3 % der Gesamtmenge verwertet (42). Charakteristisch für die Fruktose ist die rasche

Phosphorylierung zu Fruc-1-P und die weitere Aufspaltung in zwei Triosemoleküle - Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd - wobei das erstere in die Glykolyse einmündet und zu Pyruvat abgebaut wird. Auf einen erhöhten Fruktoseabbau weisen der Anstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen hin. Dies stimmt auch mit unseren Versuchsergebnissen überein (Tab. 6,7,8, Abb. 6,7). Was die genaue Herkunft der im Blut erscheinenden C_3 -Säuren betrifft, so konnte durch Katheterisierung der Lebervene beim Menschen die Leber eindeutig als deren Bildungs-ort nachgewiesen werden (10,14).

Beim Fruktoseabbau entsteht durch die Dehydrierung des 3-Phosphoglycerinaldehyds aus NAD die dehydrierte Form, die in einer reduzierenden Reaktion Pyruvat zu Laktat umwandelt. Das Pyridinnukleotid steht somit wieder zur Dehydrierung der ständig neu gebildeten Triosemoleküle zur Verfügung. Der höhere Anstieg des Laktats im Vergleich zum Pyruvat, der eine Zunahme des L/P-Quotienten im Serum bedingt, kann nach Meinung von HOENIG (20) durch eine vermehrte Pyruvatausscheidung im Urin im Gegensatz zum Laktat bedingt sein.

Die Anhäufung von Laktat könnte auch mit einem Block der Pyruvateinschleusung in den Zitronensäurezyklus erklärt werden⁺, wobei sich die durch Glykolyse entstandenen

+ Heinz, F. und J. Junghänel: Metabolitmuster in Rattenlebern nach Fruktoseapplikation.
Hoppe-Seylers Z.f.physiol.Chem. 350, 859-866 (1969)

C₃-Körper durch die Fruktosebelastung zunehmend anstauen. Die Möglichkeit einer oder mehrerer kompetitiver Enzymhemmungen durch Substrate kann durchaus angenommen werden. Wie BERGSTRÖM et al. (6) zeigten, ist selbst bei höchsten Infusionsraten von 3,5 g/kg/h der Laktatanstieg nur unmerklich höher als bei niedrigeren Infusionsmengen wie z.B. 1,5 oder 2,0 g/kg/h. Die Laktatproduktion, d.h. also der Fruktoseumsatz hat einen maximalen Wert erreicht, auch wenn die Fruktosezufuhr zur Leber weiter zunimmt.

ANDERSON et al. (3) stellten folgende Überlegungen an: Glukose wird in der Glykolyse über verschiedene Zwischenstufen zu Pyruvat abgebaut und über Acetyl-CoA in den Zitronensäurezyklus eingeschleust. Dabei entsteht Energie, die der Körper für andere Stoffwechselreaktionen benötigt. Die Autoren (3) sind der Auffassung, daß, falls kein Energiebedarf des Körpers vorliegt, Glukose über Gluc-6-P und Gluc-1-P zu Glykogen metabolisiert wird. Die phosphorylierte Fruktose spaltet sich dagegen immer in Glycerinaldehyd und Dihydroxyacetonphosphat, wobei letzteres in den glykolytischen Weg eintritt und Pyruvat bildet. Somit überschreitet die Pyruvatneubildung weit den gegenwärtigen Energiebedarf, so daß Pyruvat zu Laktat umgesetzt wird (3).

Im Gegensatz zu Fruktose läßt sich bei Glukoseinfusionen kein entsprechender Anstieg der Laktat- oder Pyruvatkonzentration erzielen (4, 24, 29, 35).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Fruktosekonzentration im Serum ist bei Gichtkranken erheblich höher als bei gesunden Versuchspersonen mit derselben Zufuhrquote von 1,5 g/kg/h. Dies mag daran liegen, daß die Zufuhrrate auf das Ist- und nicht auf das Sollgewicht der übergewichtigen Gichtpatienten bezogen wurde.
2. Die Werte für Harnsäure im Serum und die Ausscheidung im Urin lassen deutlich zwei Patientenkollektive erkennen. Bei der einen Gruppe steigt während der Versuchsperiode sowohl die Exkretion als auch die Serumharnsäure an, während bei der anderen Gruppe keine statistisch signifikante Veränderung festgestellt werden konnte.
3. Das anorganische Serumphosphat nimmt innerhalb der ersten Minuten der Infusion ab. Es steigt dann wieder an und erreicht 30 min nach Infusionsende einen höheren Wert als zu Beginn der Infusion.
4. Während der Fruktoseinfusion steigt die Pyruvatkonzentration anfangs deutlich an. Nach Ausbildung eines Plateaus nimmt der Wert zum Infusionsende wieder zu und erreicht zu diesem Zeitpunkt sein Maximum.

5. Nach einem raschen Anstieg der Laktatkonzentration mit Erreichen des Maximalwertes, sinkt die Konzentration bis zum Versuchsende hin ab.

VIII. LEGENDEN

Erklärung zu den Abbildungen und Tabellen

$\bar{x}$ = Mittelwerte

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

s = Standardabweichung (mittlere quadratische Abweichung)

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Diese oben aufgeführten Parameter sind neben den Einzelwerten auf den Tabellen aufgezeichnet und wurden unter Fruktoseinfusionen mit 1,5 g/kg/h bei Gichtpatienten ermittelt, wobei das Infusionsende bei 300 min liegt, während die letzten Messungen bei 330 min gemacht wurden. Auf den Abbildungen geben die vertikalen Striche die Standardabweichung an.

Tab. 1: Fruktosekonzentration in mg%

Abb. 1: Vergleich der Fruktosekonzentration bei Gesunden und Gichtpatienten. Die Pfeile geben das Infusionsende an.

Tab. 2: Serumharnsäure in mg%

Tab. 3: Harnsäurekonzentration im Urin in mg/30 min

Tab. 4: Anorganisches Phosphat in mg%

Tab. 5: Anorganisches Phosphat im Urin in mg/30 min

Abb. 2: Verhalten der Harnsäure im Serum und Urin (n=6)

Abb. 3: Verhalten der Harnsäure im Serum und Urin (n=4)

Abb. 4: Verhalten der Serumharnsäure (n=10) und von
anorganischem Phosphat im Serum (n=10)

Abb. 5: Verhalten von anorganischem Phosphat im Serum
(n=9) und anorganischem Phosphat im Urin (n=9)

Tab. 6: Laktatkonzentration in mg%

Abb. 6: Verhalten der Laktatkonzentration

Tab. 7: Pyruvatkonzentration in mg%

Abb. 7: Verhalten der Pyruvatkonzentration

Tab. 8: Mittelwerte der Laktat-, Pyruvat- und anorganischen
Phosphatkonzentrationen im Serum in mg%

IX. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

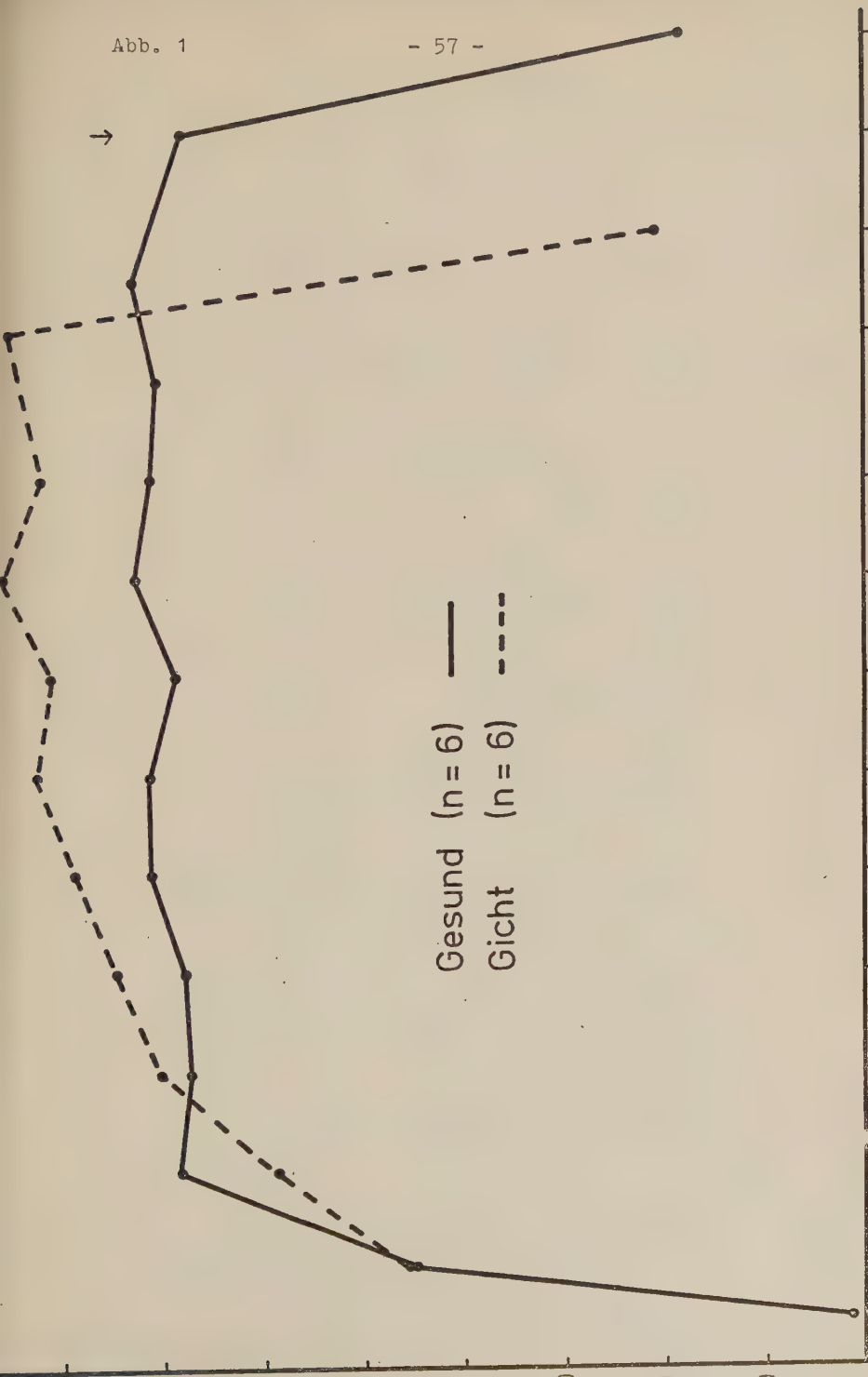
Tab. 1

Zeit (min)	0	15	45	75	105	135	165	195	225	255	300	330
J.L.	4,8	69,7	107,0	137,5	139,3	150,3	148,5	146,6	152,1	154,0		30,4
G.W.	1,1	74,4	99,7	115,5	114,6	135,6	143,0	140,2		130,1		43,1
J.H.	1,8	111,4	128,3	157,6	186,0	186,0	198,9	188,8	205,3	197,0	200,7	38,5
H.H.	2,4	82,5	85,4	110,9	111,8	127,4	112,7	120,1	123,7	131,1	120,1	33,5
J.S.	1,1	81,9	112,9	133,8	143,0	132,9	129,2	148,5	144,8	152,1	152,1	50,2
F.H.	1,8	135,8	177,4	191,5	210,9	218,1	263,9	238,0	240,1	229,1	216,1	59,9
$\bar{x}$	2,2	92,5	118,5	141,1	150,1	158,1	166,0	163,8	173,2	165,6	172,3	42,6
s	1,4	25,7	32,2	29,8	39,7	36,2	56,1	42,8	48,0	39,5	42,2	11,0
$s\bar{x}$	0,6	10,5	13,1	12,2	16,2	14,8	22,9	17,5	21,4	16,1	22,1	4,5
p <									0,0005			

→

Gesund (n = 6) —
Gicht (n = 6) - - -

390 min
360
330
300
255
225
195
165
135
105
75
45
15
0



Tab. 2

Zeit (min)	0	15	45	75	105	135	165	195	225	255	300	330
G.E. 83 kg	6,55	6,70	7,45	9,30	7,95	6,85	6,90	7,10	7,10	7,35		
J.W. 87 kg	9,80	10,10	10,60	12,30	13,00	13,25	10,80	11,25	10,45	10,15	10,35	
F.M. 94 kg	8,01	10,90	11,30	9,80	9,65	10,05	9,40	9,40	9,40	8,90	8,86	
H.H. 90 kg	6,15	7,25	8,15	8,10	7,90	7,75	7,75	7,65	7,50	7,60	7,55	7,25
H.K. 83 kg	7,25	7,15	7,65	7,55	7,55	7,75	7,80	7,85	7,15	7,15	7,10	
J.L. 74 kg	8,15	8,35	8,50	8,75	8,70	8,60	8,25	8,15	8,10	8,15	8,15	
G.W. 80 kg	10,15	10,50	10,65	10,40	10,40	10,45	10,30	10,35	10,35	10,40		
J.H. 76 kg	10,45	10,70	10,70	10,45	10,30	10,00	9,95	9,85	9,85	9,75	9,15	9,45
J.S. 95 kg	11,50	11,15	11,35	11,00	11,45	11,30	10,90	10,90	10,80	10,95	10,80	10,70
F.H. 77 kg	9,10	9,00	8,75	8,70	8,50		9,05	8,80	8,20	8,20	8,10	9,50
$\bar{x}$	8,53	9,07	9,49	9,68	9,43	9,55	9,04	9,08	8,84	8,87	8,76	9,23
s	1,77	1,66	1,55	1,44	1,76	2,10	1,39	1,44	1,44	1,36	1,30	1,43
$s_{\bar{x}}$	0,56	0,55	0,49	0,45	0,56	0,70	0,44	0,45	0,45	0,44	0,46	0,71
p <				0,05							0,35	

Zeit (min)	-60	-30	+30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
J.W. 87 kg	29,40	30,40	48,48	34,00	22,08	34,14	20,40	32,00	22,00	26,24	25,50	26,04	
G.B. 83 kg			26,00	16,50	13,80	10,00	8,80	7,50	6,40	12,15			
F.A. 94 kg	12,20	11,88	33,38	25,20	28,35	21,70	39,00	24,44	27,00	30,25	20,43	6,03	
K.H. 83 kg	27,60	15,30	3,96	1,30		5,10				49,50	37,38		
J.L. 74 kg	10,78	6,00	11,44	11,16	11,59	10,08	9,84	7,35	9,12	8,64	5,75		
J.N. 80 kg				40,70	17,68	14,00	16,20	14,40	10,45	10,45	11,70		
H.H. 90 kg			49,00	39,40	18,50	21,80	16,80	16,50	17,70	16,00	15,60	14,90	20,00
J.H. 76 kg			8,62	38,10	18,00	22,50	18,00	18,28	19,80	19,76	20,70	18,00	17,20
J.S. 95 kg			9,85	11,40	41,00	23,20	21,20	23,00	21,60	14,60	18,20		23,00
P.H. 77 kg			23,76	13,40	13,60	16,50	17,50	13,40	14,40	13,30	12,90	16,50	12,50

$\bar{x}$	19,99	15,89	23,87	23,12	20,50	17,90	22,51	17,43	16,41	20,09	18,69	18,86	18,20
s	9,84	10,39	17,02	20,07	9,16	8,43	14,73	8,00	6,48	12,40	9,05	4,89	4,35
$s_{\bar{x}}$	4,92	2,59	5,67	6,35	3,05	2,66	4,66	2,66	2,16	3,00	3,01	2,44	2,12

Tab. 3

Zeit (min)	0	15	45	75	105	135	165	195	225	255	300	330
G.E. 83 kg	3,30	2,70	2,70	3,70	3,10	3,90	3,20	3,80	4,90	4,70		
J.W. 87 kg	3,10	2,30	2,70	2,50	2,60	2,40	2,60	2,70	3,00	3,20	3,60	
F.M. 94 kg	3,00	3,60	3,50	3,10	2,80	2,90	3,10	3,15	3,30	4,40	4,90	
K.H. 83 kg	3,54	3,09	3,47	3,50	3,54	3,22	3,02	3,47	3,86	4,51		
J.L. 74 kg	2,48	2,73	2,63	2,47	2,84	2,68	2,63	3,94	3,21	2,84		
G.W. 80 kg	4,57	3,41	3,22	3,61	2,83	3,48	2,83	3,16	3,93	3,99		
J.H. 76 kg	2,53	1,43	2,27	2,34	2,14	2,34	2,86	2,79	3,05	3,51	3,83	3,96
H.H. 90 kg	5,22	2,49	3,01	4,58	3,82	3,24	3,30	2,72	2,55	3,53	3,07	3,30
J.S. 95 kg	4,37	3,81	3,94	3,51	3,38	3,08	3,01	3,08	3,44	4,55	4,74	
F.H. 77 kg	2,87	3,19	2,61	2,77	2,77	3,34	3,03	2,71	3,81	4,07	4,13	3,87
$\bar{x}$	3,66	2,93	3,11	3,21	2,99	3,07	2,98	3,14	3,49	3,93	4,05	3,71
s	0,88	0,73	0,51	0,54	0,49	0,48	0,22	0,44	0,61	0,64	0,69	1,61
$s_{\bar{x}}$	0,29	0,24	0,16	0,18	0,15	0,15	0,18	0,13	0,19	0,20	0,28	0,80
p		0,025									0,15	

Tab. 4

Zeit (min)	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330
G.W. 80 kg		41,80	15,20	9,00	5,40	4,98	2,40	2,84	6,95		
J.H. 76 kg	3,67	20,58	12,80	17,00	13,60	16,80	21,60	22,30	27,50	27,30	42,50
H.H. 90 kg		29,00		34,00	14,20	19,00	22,00	19,70	18,40	18,20	3,01
J.S. 95 kg	9,20	13,20		22,00	10,20	12,70	10,65	9,75	13,30	3,20	23,00
F.H. 77 kg	26,60	16,50	15,40	12,00	12,60	14,30	17,60	24,90	29,80	36,80	
$\bar{x}$	13,15	24,21	14,13	18,80	11,20	13,55	14,85	13,94	19,19	21,37	22,83
s	11,95	11,44	1,40	9,79	3,60	5,29	8,30	12,60	9,54	14,23	19,74
s $\bar{x}$	6,90	5,10	0,78	4,37	1,60	2,36	3,70	5,62	4,25	7,14	11,41
p<					0,35					0,20	

Tab. 5

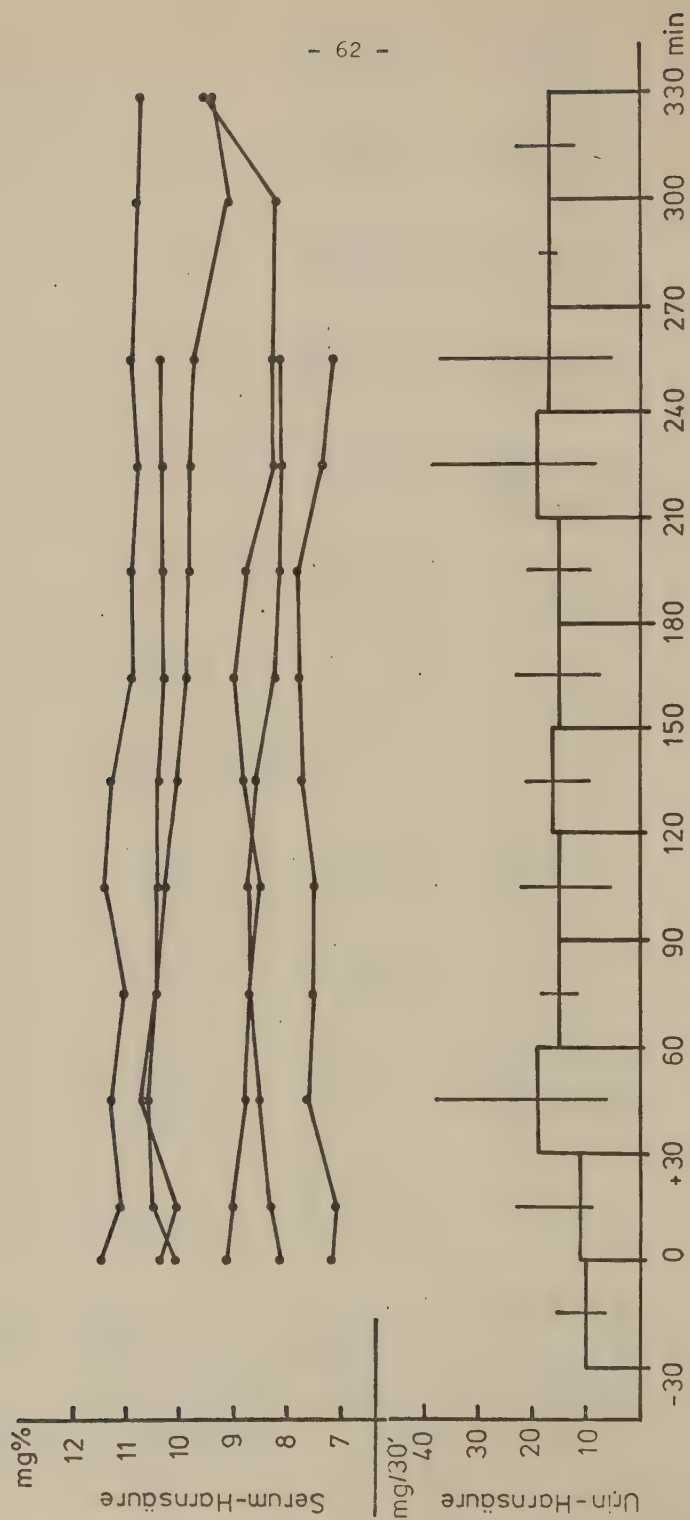
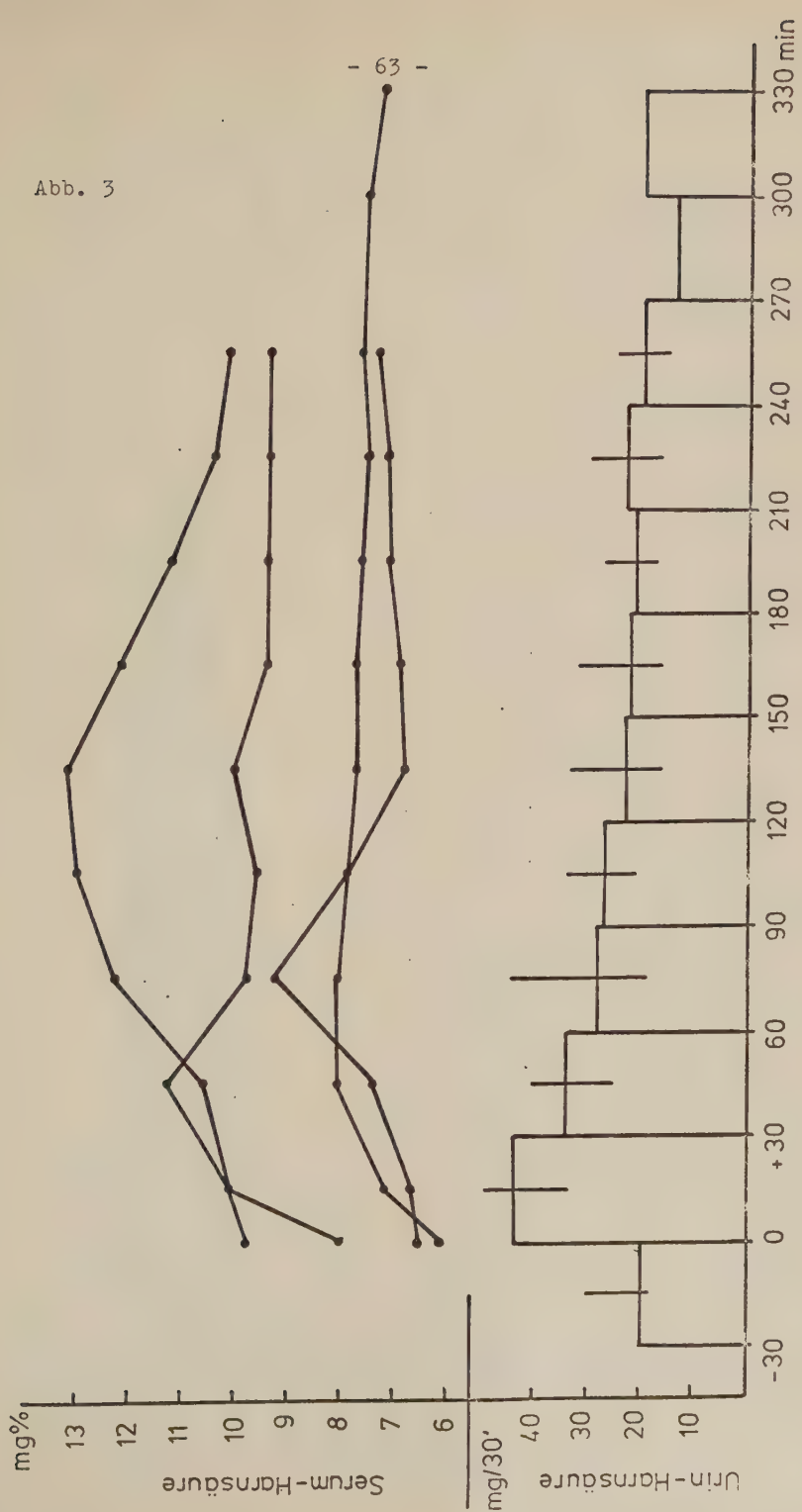
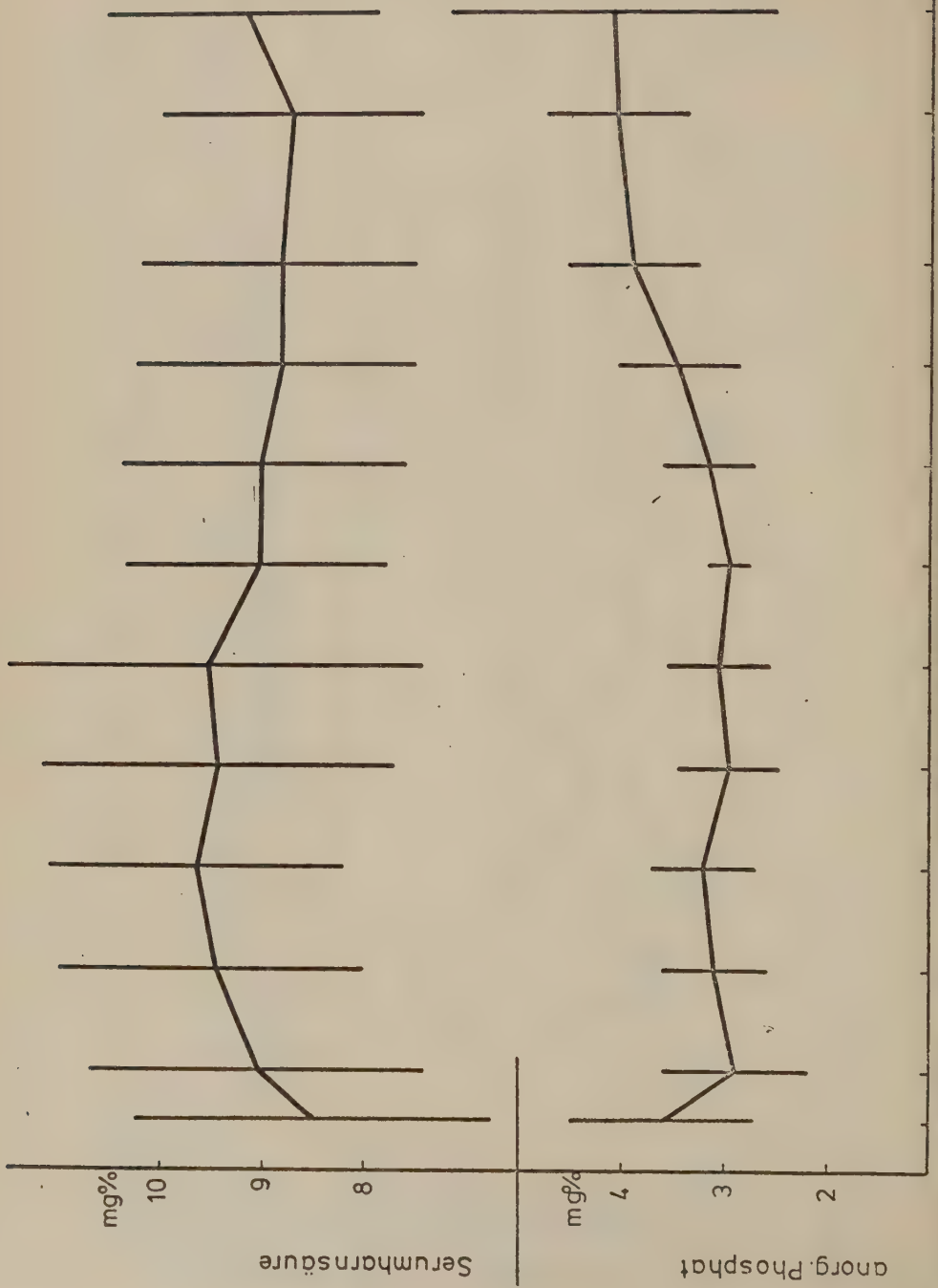
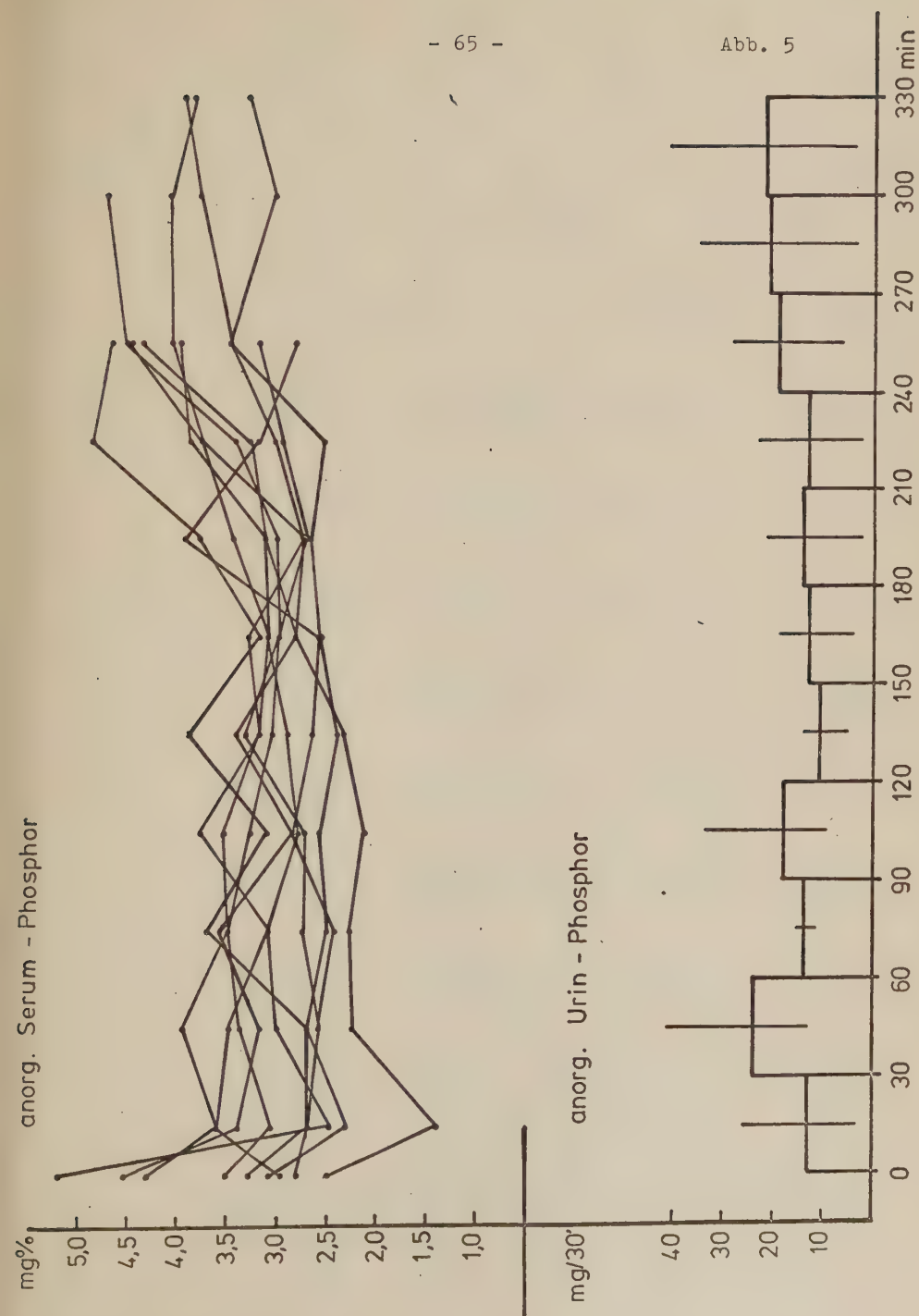


Abb. 2

Abb. 3

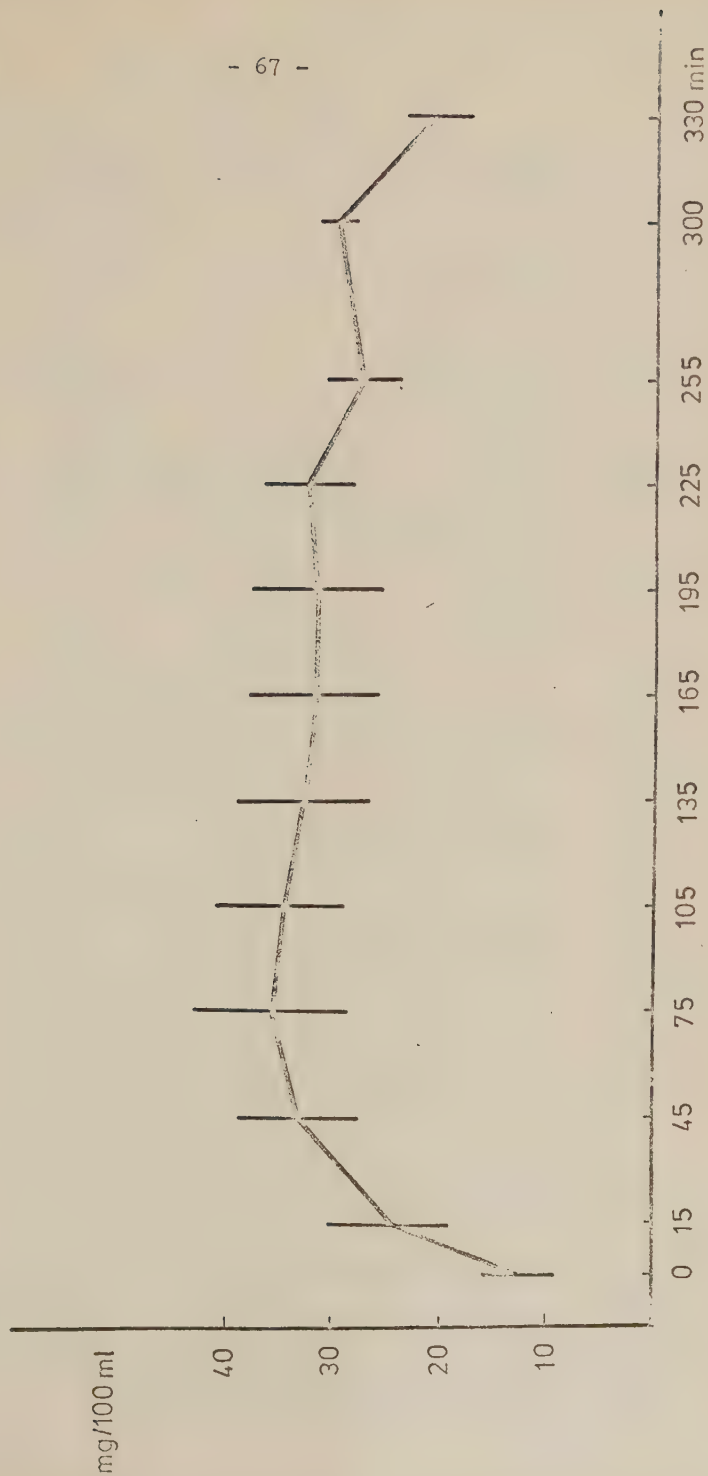






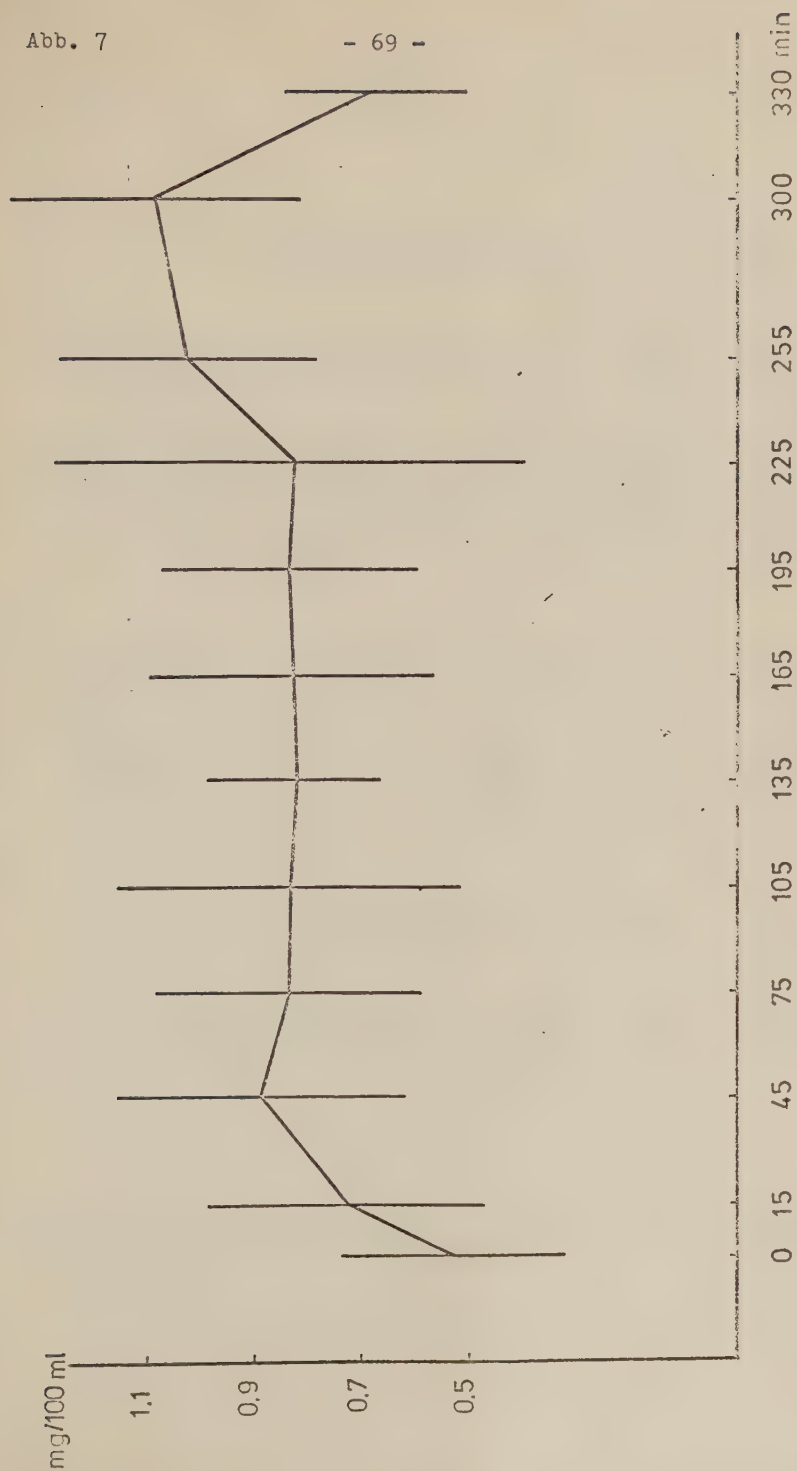
Zeit (min)	0	15	45	75	105	135	165	195	225	255	300	330
M.L. 74 kg	20,70	22,00	35,80	47,10	47,90	46,85	44,50	44,20	39,50			25,60
G.E. 83 kg	15,50	17,40	34,90	36,20	37,60		33,90	33,40	33,00			24,20
J.W. 87 kg	11,25	30,95	36,23	37,08	37,20	34,40	36,60	36,20	35,90			25,21
F.L. 94 kg	8,65	31,40	41,45	43,20	41,40	39,65	39,00	36,88	36,70			22,20
A.L. 83 kg	9,36	13,60	24,30	26,45	25,10	25,10	23,90	23,90		23,60		18,65
J.L. 74 kg	12,48	24,20	30,00	33,45	34,60	32,00	31,60	29,95		29,95		19,32
G.L. 80 kg	10,70	22,90	31,65	34,20	32,00	30,95	27,38	26,90		22,75		17,35
J.H. 76 kg	12,08	25,55	33,52	29,18	27,02	27,38	24,05	25,80	26,65	26,85	28,05	19,50
H.H. 90 kg	10,58	25,65	27,98	34,36	33,20	31,52	30,66	33,20	31,40	31,33	30,80	18,50
J.S. 95 kg	13,28	30,03	43,05	40,07	36,75	34,36	31,50	32,20	30,70	31,36	32,40	18,02
F.H. 77 kg	16,13	29,23	29,65	27,80	29,70	27,75	28,68	28,85	28,56	28,22	29,65	19,35
$\bar{x}$	12,80	24,31	33,50	35,83	34,77	32,99	31,99	31,95	32,80	27,72	30,22	20,21
s	3,50	5,67	5,61	7,12	6,51	6,40	6,27	5,80	4,34	3,51	1,84	2,93
$s_{\bar{x}}$	1,00	1,70	1,68	2,14	1,96	2,00	1,39	1,74	1,53	1,32	0,92	0,88
$r <$				0,0005								

Tab. 6



Zeit (min)	0	15	45	75	105	135	165	195	225	255	300	330
F.H. 77 kg	1,02	1,34	1,13	0,78	1,54	0,86	1,29	1,33	1,80	1,46	1,22	0,75
J.S. 95 kg	0,62	1,05	1,32	1,00	0,76	0,85	0,95	0,81	0,84	0,92	0,89	0,85
H.H. 90 kg	0,60	0,75	0,99	0,78	0,72	0,97	1,24	0,84	1,03	1,15	1,41	0,94
J.H. 76 kg	0,33	0,73	1,25	0,55	0,49	0,88	0,59	0,48	0,83	0,69	0,85	0,67
G.W. 80 kg	0,34	0,52	0,63	0,72	0,76	0,63	0,70	0,76		1,07		0,73
J.L. 74 kg	0,61	0,70	0,86	1,02	0,99	0,82	0,81	0,69		0,95		0,82
F.M. 94 kg	0,43	0,57	0,71	0,52	0,69	0,80	0,83	0,86	0,63			0,48
G.E. 83 kg	0,40	0,79	0,89	0,76	0,60	0,62	0,57	0,92	0,32			0,32
R.M. 74 kg	0,44	0,48	0,47	0,90	0,51	0,61	0,67	0,96	0,66			0,66
J.W. 87 kg	0,61	0,50	0,62	0,86	1,03	0,91	0,50	0,56	0,60			0,62
K.H. 83 kg	0,37	0,60	0,96	1,40	1,19	1,14	1,04	1,07		0,98		0,63

$\bar{x}$	0,53	0,73	0,89	0,84	0,84	0,83	0,84	0,84	0,84	1,03	1,09	0,68
s	0,21	0,26	0,27	0,25	0,32	0,16	0,27	0,24	0,44	0,24	0,27	0,17
$s_{\bar{x}}$	0,06	0,07	0,08	0,07	0,09	0,04	0,08	0,07	0,15	0,09	0,13	0,05
p <											0,0005	



Zeit min	Lactat (mg/100ml)	Pyruvat (mg/100ml)	anorg.Phosphat (mg/100ml)
0	12,80 ± 3,50	0,53 ± 0,21	3,63 ± 0,88
15	24,81 ± 5,67	0,73 ± 0,26	2,93 ± 0,73
45	33,50 ± 5,61	0,89 ± 0,27	3,11 ± 0,51
75	35,83 ± 7,12	0,84 ± 0,25	3,21 ± 0,54
105	34,77 ± 6,51	0,84 ± 0,32	2,99 ± 0,49
135	32,99 ± 6,40	0,83 ± 0,16	3,07 ± 0,48
165	31,99 ± 6,27	0,84 ± 0,27	2,98 ± 0,22
195	31,95 ± 5,80	0,84 ± 0,24	3,14 ± 0,44
225	32,80 ± 4,34	0,84 ± 0,44	3,43 ± 0,76
255	27,72 ± 3,51	1,03 ± 0,24	3,80 ± 0,44
300	30,23 ± 1,84	1,09 ± 0,27	3,94 ± 0,69
330	20,81 ± 2,98	0,68 ± 0,17	3,86 ± 0,63

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alvsaker, J.O.:
Uric acid in human plasma. IV. Investigations on the interactions between urate and the macro molecular fraction in plasma from healthy individuals and patients with diseases associated with hyperuricemia Scand.J.clin.Lab.Invest. 17, 476 (1965)
2. Alvsaker, J.O., J.E.Seegmiller:
Plasma concentrations of the urate-binding alpha₁₋₂ globulin in patients with different types of primary gout as compared to healthy control subjects Europ.J.clin.Invest. 2, 66-71 (1972)
3. Anderson, G., J.Brohult, G.Sterner:
Increasing metabolic acidosis following fructose infusion in two children Acta Paediat.Scand. 58, 301-304 (1969)
4. Ashare, R., R.Moore, E.H.Ellison:
Utilisation of glucose, fructose and invert sugar Arch.Surg.Chicago 70, 428-435 (1953)
5. Bergmeyer, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 2. Auflage

6. Bergström, J., E.Hultman, A.E.Roch-Norlund:
Lactic acid accumulation in connection with fructose
infusion
Acta med.Scand. 184, 359-364 (1968)
7. Bode, Ch., H.Schumacher, H.Goebell, O.Zelder, H.Pelzel:
Fructose induced depletion of liver adenine nucleotides
in man
Horm.Met.Res. 3, 289-290 (1971)
8. Caraceni, C.E., G.Giordano, F.Minuto, N.Scopinaro:
L'iperuricemia da fruttosio
Rheumatismo 20, 124-128 (1968)
9. Cook, G.C., J.Jacobson:
Individual variation in fructose metabolism in man
Br.J.Nutr. 26, 187 -195 (1971)
10. Craig, J.W., W.R.Drucker, M.Miller, J.E.Owens, H.
Woodward, B.Brofman, W.H.Pritchard:
Metabolism of fructose by the liver of diabetic and
nondiabetic subjects
Proc.Soc.exp.Biol. 78, 698-702 (1951)
11. Craig, G., C.W.Cranel:
Lactic acidosis complicating liver failure after
i.v. fructose
Br.Med.J. 4, 211-212 (1971)

12. Curreri, P.W., B.A.Pruitt:
Absence of fructose-induced hyperuricaemia in man
Lancet I, 839 (1970)
13. Czok, R., W.Lamprecht:
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat
In: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsgb.H.U.Berg-
meyer, Verlag Chemie Weinheim 2. Auflage, Band II,
S.1407-1411 (1970)
14. Elliott, W.C., L.S.Cohen, M.D.Klein, F.J.Lane, R.Gorlin:
Effects of rapid fructose infusion in man
J.Appl.Physiol. 23, 865-869 (1967)
15. Förster, H., H.Mehnert, J.Alhoug:
Anstieg der Serumharnsäure nach Verabreichung von
Fructose
Klin.Wschr. 45, 436 (1967)
16. Förster, H., E.Meyer, M.Ziege:
Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach
hochdosierten Infusionen von Sorbit, Xylit und Fructose
Klin.Wschr. 48, 878-879 (1970)
17. Heinz, F., W.Lamprecht, J.Kirsch:
Enzymes of fructose metabolism in human liver
J.Clin.Invest. 47, 1826-1832 (1968)

18. Heuckenkamp, P.-U., N.Zöllner:
Fructose-induced hyperuricaemia
Lancet I, 808-809 (1971)
19. Heuckenkamp, P.-U., K.Schill, N.Zöllner:
Zum Mechanismus des Serumharnsäureanstiegs unter
konstanter Fructoseinfusion beim Menschen
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 77, 177-180 (1971)
20. Hoenig, V.:
Hyperpyruvaturia following intravenous administration
of fructose
Lancet I, 506-508 (1958)
21. Hohorst, H.-J.:
L-(+)-Lactat. Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase
und NAD
In: Methoden der enzymatischen Analyse, Hrsg.H.U.Berg-
meyer, Verlag Chemie Weinheim 2. Auflage, Band II,
S. 1425-1429 (1970)
22. Holmes, E.W., D.H.Manson, W.N.Kelley, Jr.Kelley:
Xanthine oxidase deficiency: studies in a previously
unreported case
Israel J.Med.Sciences 9, 21 (1973)
23. Al-Hujaj M., H.Schönthal:
Fructosebelastungstest und Gicht
Med.Welt 22, 1887-1888 (1971)

24. Kaye, R., M.L.Williams, G.Barbero:
Comperative study of glucose and fructose metabolism
in infants with reference to utilization and to the
accumulation of glycolytiv intermediates
J.Clin.Invest. 37, 752-762 (1958)
25. Kruesi, O.R., M.F.Goodbody, T.B.VanItallie, J.G.Hilton:
Effect of intravenously administered fructose on
blood acid-base balance in patients with pre-existing
acidosis
Diabetes 4, 104-106 (1955)
26. Marugo, M., T.Barreca:
Glucoso ed Iperuricemia da Fruttosio
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 46, 517-521 (1970)
27. Mäenpää, P.H., K.O.Raivio, M.P.Kekomäki:
Liver adenine nucleotides: fructose-induced depletion
and its effect on protein synthesis
Science 161, 1253-1254 (1968)
28. Mehnert, H., H.Förster:
Fructose induced hyperuricemia
Lancet II, 1205 (1967)
29. Mertz, D.P., D.Prasse, M.Klöpfer-Zaar:
Dynamik des Stoffwechsels bei Gichtkranken
Med.Klinik 65, 790-796 (1970)

30. Miller, M., W.R.Drucker, J.E.Owens, J.W.Craig, H. Woodward:
Metabolism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetic subjects
J.Clin.Invest. 31, 115-125 (1952)
31. Miller, M., J.W.Craig, W.R.Drucker, H.Woodward:
The metabolism of fructose in man
Yale J.Biol.Med. 29, 335-360 (1957)
32. Perheentupa, J., K.Raivio:
Fructose-induced hyperuricaemia
Lancet II, 528-531 (1967)
33. Sahebhami, H., R.Scalettar:
Effects of fructose infusion on lactate and uric acid metabolism
Lancet I, 366-369 (1971)
34. Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie
Auflage 1970
35. Smith, L.H., R.H.Ettinger, D.Seligson:
A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus
J.Clin.Invest. 32, 273-282 (1953)

36. Stirpe, F., E.DellaCorte, E.Bonetti, A.Abbondanza,
A.Abbati, F.deStefano:
Fructose induced hyperuricaemia
Lancet II, 1310-1311 (1970)
37. Weichselbaum, T.E., H.W.Margraf, R.Elman:
Metabolism of intravenously infused fructose in man
Metabolism 2, 434-449 (1953)
38. Woods, H.F., L.V.Eggleston, H.A.Krebs:
The cause of hepatic accumulation of fructose-1-
phosphate on fructose loading
Biochem.J. 119, 501-510 (1970)
39. Yü, T.F., J.H.Sirota, L.Berger, M.Halpern, A.B.
Gutman:
Effect of sodium lactate infusion on urate clearance
in man
Proc.Soc.exp.Biol. 96, 809-813 (1957)
40. Zöllner, N.:
Gicht
Internist 333-345 (1960)
41. Zöllner, N.:
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harn-
säurebestimmung
Z.Klin.Chemie 6, 178-182 (1963)

42. Zöllner, N., P.-U.Heuckenkamp, W.Nechwatal:
Über die Verwertung und renale Ausscheidung von
Fructose während ihrer langdauernden intraven-
ösen Zufuhr
Klin.Wschr. 46, 1300-1308 (1968)

LEBENS LAUF

Am 13. Februar 1946 wurde ich als Sohn des Finanzbuchhalters Willi Hagen und seiner Ehefrau Helene geb. Simanek in Hof/Saale geboren.

1952 Eintritt in die Grundschule in Lichtenberg
Kreis Hof

1957 Eintritt in die Oberrealschule in Hof

1967 Abitur an derselben Schule

1967/68 WS Erstimmatrikulation an der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität
Saarbrücken

1968 SS Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der
Universität München

28.3.1969 Vorphysikum

13.10.1970 Physikum

21.12.1973 Staatsexamen

